

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria e Scienze Informatiche

**SELF-MANAGEMENT DI MALATTIE
CRONICHE IN SISTEMI DI MOBILE
HEALTH: SVILUPPO DI UN MODELLO
AGENT-BASED PER CASI DI DIABETE**

Tesi di Laurea in Sistemi Autonomi

Relatore:
Prof. Andrea Omicini

Presentata da:
Francesco Degli Angeli

Correlatore:
Dott.ssa Sara Montagna

Sessione III
Anno Accademico 2014-2015

Indice

Introduzione	1
1 Mobile Health	5
1.1 Cosa si intende per mobile Health	5
1.1.1 Definizione	6
1.1.2 Contesto di sviluppo	6
1.1.3 Architettura di un sistema mHealth	8
1.1.4 Vantaggi e benefici	9
1.2 Applicazioni e servizi	12
1.2.1 Mobile telemedicines	12
1.2.2 Applicazioni per operatori sanitari e formazione medica	13
1.2.3 Applicazioni per i pazienti	14
1.2.4 Emergenze sanitarie	16
1.2.5 Indagini sanitarie e surveillance	17
1.3 Tecnologie software	18
1.3.1 Apps	18
1.3.2 Decision Support Systems	25
1.3.3 Health Records	28
1.4 Tecnologie hardware	30
1.4.1 Dispositivi mobili	30
1.4.2 Tecnologie wireless per l'assistenza sanitaria	34
1.4.3 Dispositivi medici mobili	37
1.5 Problematiche da affrontare	43

1.5.1	Certificazione ed idoneità delle applicazioni	43
1.5.2	Protezione dei dati e privacy	45
2	Self-Management di malattie croniche	47
2.1	Cosa si intende per Self-Management	47
2.1.1	Definizione	47
2.1.2	Caratteristiche	48
2.1.3	Obiettivi	48
2.1.4	Metodi di apprendimento	49
2.1.5	Esempio di un servizio di Self-Management in un programma di mHealth	50
2.2	Approcci Computazionali	50
2.2.1	Raccolta e Gestione Dati	50
2.2.2	Elaborazione Dati	52
2.2.3	Approcci ibridi	58
3	Simulazione di Self-Management di malattie croniche	61
3.1	Le motivazioni	61
3.2	Agent Based modeling	62
3.2.1	Gli Agenti	64
3.2.2	La scelta di un ABM Simulation	64
3.3	MASON come piattaforma di simulazione	65
4	Caso di studio	69
4.1	Il Diabete	69
4.1.1	Origine del termine	69
4.1.2	Definizione	70
4.1.3	Il metabolismo del glucosio	70
4.1.4	Classificazione del diabete mellito	72
4.1.5	Criteri diagnostici	74
4.1.6	Sintomi	74
4.1.7	Complicanze	75

4.1.8	Trattamenti	76
4.1.9	Prevenzione	77
4.2	Agent Based Model	78
4.2.1	Modello base	79
4.2.2	Aggiunta delle problematiche del Diabete di Tipo 1 . . .	84
4.2.3	Modello Alto livello	84
4.3	Implementazione in MASON	85
4.4	Risultati delle simulazioni	87
4.4.1	Simulazioni del metabolismo del glucosio in condizioni fisiologiche	88
4.4.2	Simulazione della diagnosi del Diabete di Tipo 1	101
4.4.3	Simulazione di Self-Management del Diabete di Tipo 1	103
	Conclusioni	105
	Bibliografia	107
	Ringraziamenti	135

Elenco delle figure

1.1	Grafico delle vendite del 2015 degli smartphone	8
1.2	Illustrazione dell'architettura di un sistema <i>mHealth</i>	9
1.3	Diversi modelli di smartphone	31
1.4	Esempio di laptop	32
1.5	Esempio di tablet	33
1.6	Esempio di PDA	34
1.7	Esempio di dispositivo sottocutaneo	35
1.8	Esempio di dispositivo indossabile	36
1.9	ViSi Mobile System	38
1.10	AliveCor Mobile ECG	39
1.11	GlucoDock	40
1.12	Termodock	40
1.13	CellScope Oto	41
1.14	Withings Wireless Blood Pressure Monitor	42
1.15	Smartphone Infection Dx	43
3.1	Rappresentazione di un ABM	63
3.2	Layout architettonico di MASON	66
3.3	Esempio di console e display di MASON	67
4.1	Rappresentazione del pancreas umano	71
4.2	Secrezione fisiologica di Insulina	72
4.3	Rappresentazione del Modello Completo	78
4.4	Statechart della Cellula dell'Intestino tenue	80

4.5	Statechart delle Cellule Pancreas	81
4.6	Statechart della Cellula del Fegato	82
4.7	Statechart della Cellula del Muscolo	83
4.8	Statechart della Cellula del Cervello	84
4.9	Statechart della Cellula β con problematica diabete	85
4.10	Statechart del Paziente	86
4.11	Console del programma e display dell'ambiente flusso sanguigno	87
4.12	Grafici Primo Esperimento	89
4.13	Grafici Secondo Esperimento	90
4.14	Grafici Terzo Esperimento	92
4.15	Grafici Quarto Esperimento	93
4.16	Grafici Quarto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica	94
4.17	Grafici Quarto Esperimento con pasto dopo l'attività fisica . .	95
4.18	Grafici Quinto Esperimento	97
4.19	Grafici Quinto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica	98
4.20	Grafici Quinto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica con carico glicemico maggiore	99
4.21	Grafici Sesto Esperimento	101
4.22	Grafici diagnosi del Diabete di Tipo 1	102
4.23	Grafici che rappresentano il processo di Self-Management del Diabete di Tipo 1	104

Introduzione

Convivere quotidianamente con un patologia cronica porta con sè numerose problematiche. Una vita costantemente condizionata dalla malattia e quindi non vissuta appieno. L'utilizzo di strumenti tecnologici innovativi può ricoprire un ruolo importante nel miglioramento della qualità della vita del malato cronico.

La tesi presentata vuole proporre e motivare l'adozione di un modello computazionale Agent-Based nell'ambito del Self-Management di malattie croniche in un sistema di *mobile Health*. In particolare nel caso di studio viene sviluppato un modello a supporto di malati cronici affetti da diabete mellito di tipo 1.

Con il termine *mobile Health* si identifica una nuova forma di assistenza sanitaria, caratterizzata dall'utilizzo di dispositivi mobili (smartphone, tablet, PDA), in grado di superare i limiti geografici, temporali e persino le barriere organizzative. In quest'ambito l'erogazione dei servizi sanitari assume una duplice valenza: *user-centric* e *provider-centric*. Nel primo caso il paziente gestisce la condizione di salute direttamente dal proprio dispositivo mobile, accedendo a database medici e a servizi informativi sanitari e ricevendo dei feedback sulla propria salute, in base all'analisi dei dati raccolti dal dispositivo. Nel secondo caso i dati raccolti della persona in cura vengono inviati all'assistente sanitario che produce una diagnosi, senza l'esigenza che il paziente si rechi periodicamente in strutture ospedaliere, ma solo per controlli saltuari o in caso di emergenze. Inoltre viene migliorata l'efficienza dei processi sanitari permettendo ai professionisti di accedere più velocemen-

te e ovunque alla storia clinica del paziente; un aspetto molto importante, soprattutto in casi di emergenza dove le tempistiche risultano determinanti. Il *mobile Health* risulta un settore in grande espansione, come dimostrato dalle svariate tecnologie sia software che hardware presenti sul mercato e in continuo aumento, tuttavia permangono alcune problematiche relative alla certificazione dei dispositivi medici e agli aspetti di sicurezza e privacy dei dati sanitari dei pazienti.

Il *Self-Management di malattie croniche* è un processo di cura fluido, iterativo caratterizzato dalla partecipazione responsabilizzata e pro-attiva del paziente stesso. Quindi la ricerca di un miglioramento della qualità della vita del malato cronico attraverso la consapevolezza della propria condizione di salute e il coinvolgimento nel processo decisionale terapeutico. Inoltre questo processo permette di contenere i costi dei metodi di cura tradizionali, visto l'impatto sostanziale delle malattie croniche sulle spese sanitarie mondiali.

Nell'ambito del *Self-Management di malattie croniche*, i sistemi *mHealth* possono svolgere un ruolo importante consentendo un'assistenza *user-centric* distribuita e su larga-scala. I diversi approcci computazionali sviluppati permettono di utilizzare i dispositivi mobili per raccogliere ed elaborazione i dati del malato cronico, fornendo preziosi feedback a supporto del processo di cura della patologia.

Gli approcci computazionali di modellazione e simulazione risultano innovativi nell'ambito del Self-management di malattie croniche, permettendo di studiare la dinamica evoluzione di un modello che è l'astrazione di una situazione reale. Partendo dalle condizioni attuali del paziente e analizzando l'evoluzione dinamica del modello, è infatti possibile fare previsioni, a breve e a lungo termine, sulla situazione clinica della persona in cura; questo permette di fornire al paziente eventuali feedback e correttivi sullo stile di vita e sui metodi di cura, al fine di evitare l'evolversi della situazione clinica verso complicazioni o situazioni di emergenza. In particolare la tecnica di modellazione Agent-Based permette di descrivere il modello del sistema in modo naturale, definendo a livelli le sue unità costituenti, chiamate agenti, e i

loro comportamenti, al fine di catturare i macro fenomeni emergenti. Questa flessibilità nel grado di astrazione permette quindi la realizzazione di modelli fisiologici a diversi livelli (subcellulare, tessuto, organo e sistema di organi) in modo da simulare virtualmente le funzioni del corpo umano. In presenza di una patologia si possono quindi osservare separatamente i comportamenti di ciascuna rete fisiologica ottenendo delle informazioni utili per il processo di cura del paziente.

La tesi è strutturata come segue.

Nel *primo capitolo* viene affrontata in maniera approfondita la tematica del *mobile Health* illustrando il significato del termine, presentando esempi applicativi e tecnologici e descrivendo le problematiche relative alla sicurezza e alla privacy.

Nel *secondo capitolo* viene trattato il tema del *Self-Management* di malattie croniche fornendo anche una panoramica degli approcci computazionali sviluppati in quest'ambito.

Nel *terzo capitolo* si parla delle scelte fatte in questa tesi per dimostrare l'efficienza e l'efficacia che possono avere gli approcci computazionali di modellazione e simulazione nel processo di Self-Management del paziente. Inoltre viene descritto l'approccio di modellazione *Agent Based*, adottato nel caso di studio, e la piattaforma di simulazione *MASON*, utilizzata per implementare il modello concepito.

Nel *quarto capitolo* viene illustrato il caso di studio della tesi. Inizialmente viene presentata una panoramica teorica sul diabete, poi vengono descritti i passi di formulazione di un modello Agent-Based per il Self-Management della patologia e la conseguente fase di implementazione nella piattaforma di simulazione *MASON*. In seguito vengono presentati i risultati degli esperimenti delle simulazioni effettuate.

Infine vengono illustrate le conclusioni scaturite dal lavoro di tesi analizzando possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Mobile Health

In questo primo capitolo si passa in rassegna lo stato dell'arte del *mobile Health*, ovvero l'utilizzo di dispositivi mobili in ambito sanitario. Nella Sezione 1.1 vengono riportate alcune definizioni del termine *mobile Health*, viene illustrato il contesto di sviluppo, vengono evidenziati i benefici portati dalle tecnologie mobili in ambito sanitario ed infine viene illustrato un esempio di sistema che utilizza queste tecnologie. Nella Sezione 1.2 vengono descritti alcuni esempi applicativi del *mobile Health* e poi nelle due sezioni successive vengono presentate le tecnologie software (Sezione 1.3) e hardware (Sezione 1.4) presenti sul mercato. Infine nella Sezione 1.5 vengono descritte alcune problematiche relative alla sicurezza e alla privacy.

1.1 Cosa si intende per mobile Health

Le tecnologie mobili stanno portando un deciso cambiamento nella progettazione, realizzazione, erogazione e percezione dei servizi sanitari. Tale fenomeno ha favorito una nuova era per l'*eHealth*¹ dando la possibilità di «fornire assistenza sanitaria sempre e ovunque, superando i limiti geografici, temporali e persino le barriere organizzative» [AKRA10, TWIS03]. Questa

¹Con il termine *eHealth* si intende la pratica della salute attraverso il supporto di strumenti informatici [EYS01]

evoluzione viene identificata con il termine *mobile Health*.

1.1.1 Definizione

Di seguito sono riportate alcune definizioni trovate in letteratura.

Con il termine *mobile Health* (di seguito *mHealth*) si fa riferimento alla «pratica della medicina e della sanità pubblica supportata da dispositivi mobili, quali telefoni cellulari, dispositivi per il monitoraggio dei pazienti, computer palmari (PDA) e altri dispositivi senza fili» [WHO11].

Si definisce *mHealth* «l'assistenza sanitaria fornita a chiunque, in qualsiasi momento e ovunque rimuovendo i vincoli di localizzazione e temporali, aumentando sia la copertura che la qualità dei servizi sanitari» [VAR09].

Con l'espressione *mHealth* si indica generalmente «l'insieme di tecnologie mobili, ossia l'uso di comunicazione wireless (cellulari e smartphone, tablet, dispositivi digitali, con o senza sensori indossabili), applicate in ambito medico-sanitario o in ambiti correlati alla salute» [FNIH10].

1.1.2 Contesto di sviluppo

Si cominciò a parlare di *mHealth* nell'anno 2000 quando fu definito il concetto di *unwired e-med* per indicare la prossima generazione di sistemi di telemedicina basati su tecnologie wireless e sul collegamento tramite Internet [LAIS00]; nel 2003 venne evidenziato l'aspetto emergente delle comunicazioni mobili e tecnologie di rete per i sistemi sanitari [ISLA03]. Nel 2006 venne effettuato uno studio approfondito sull'impatto della mobilità sui sistemi di telemedicina commerciali esistenti valutando l'evoluzione delle piattaforme mobili 2.5G e 3G nelle 4G [ILP06]. Questo lavoro servì come base per le

future tecnologie del *mHealth* che infatti vennero sviluppate e presentate verso la fine del 2006.

Ma l'evento rivoluzionario che innescò una rapida evoluzione di smartphone e applicazioni (dette *Apps*), con conseguente nascita di nuove piattaforme mobili, avvenne il 9 Gennaio 2007. Infatti in quella data ci fu la presentazione mondiale dell'iPhone 2G e del suo sistema operativo *iOS* da parte dell'Apple Inc.[MATHEW07]. In seguito il 5 novembre 2007 l'Open Handset Alliance presentò ufficialmente il sistema operativo *Android* ed il 22 settembre del 2008 T-Mobile annunciò il primo smartphone con questo sistema operativo: il T-Mobile G1 [TMG1]. Come si evince dal grafico della Figura 1.1, *Google Android* e *Apple iOS* sono i sistemi operativi dominanti per quanto riguarda le vendite degli smartphone. Il loro successo è anche dovuto ai loro *Apps store*, ovvero mercati online dove gli sviluppatori possono vendere qualsiasi tipo di applicazione o renderla disponibile gratuitamente. Grazie a questi mercati, si sono aperte opportunità di ricerca e sviluppo in diversi ambiti e fra questi c'è sicuramente il *mHealth*. Infatti alla fine del 2010, più di 200 milioni di applicazioni sul *mHealth* sono state scaricate e viene stimato che circa il 70% dei cittadini del mondo ha interagito con almeno una di queste *Apps* [MHREP10].

Una ricerca del 2013 rileva che sul mercato del *mHealth* sono presenti circa 97.000 *Apps* di cui circa il 70% sono relative alla salute e al benessere del consumatore, mentre il 30% è dedicato alla consultazione e monitoraggio del paziente, la diagnostica e le informazioni farmaceutiche [R2G13]. Alcune statistiche fanno prevedere che nel 2016 il numero di pazienti monitorati con tali tecnologie potrà essere di 3 milioni e che entro il 2017 circa 3,4 miliardi di persone nel mondo potranno disporre di smartphone sui quali verranno utilizzate applicazioni per la salute [R2G13]. Si stima che nel 2018 ci saranno 1.7 miliardi di utenti nel mondo.

Questi dati evidenziano la potenzialità del *mHealth* in un mercato certamente crescente di cui oggi si possono solo intuire alcuni sviluppi. Infatti l'aumento prevedibile dei costi sanitari dovuti all'incremento della popolazione anziana

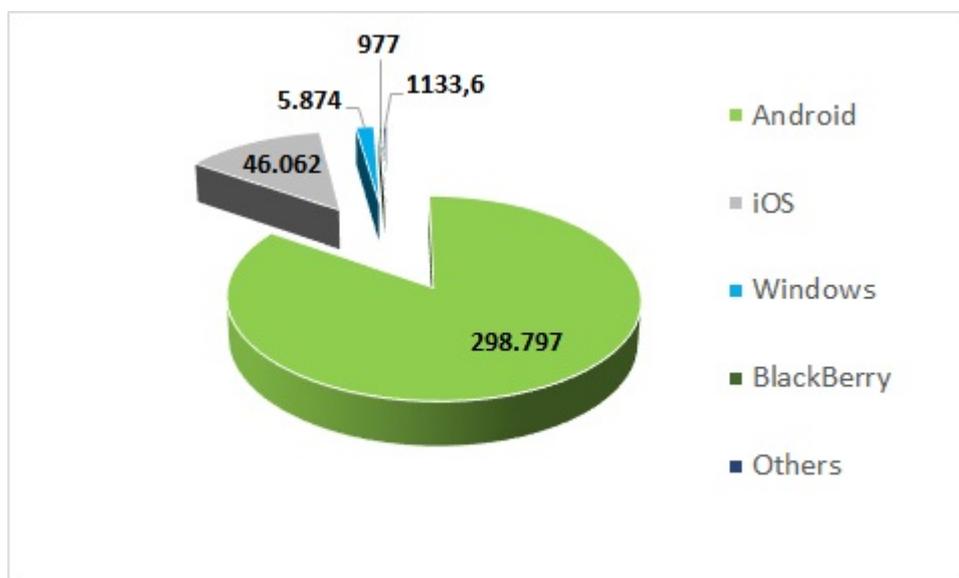


Figura 1.1: Grafico delle vendite del 2015 degli smartphone in tutto il mondo divisi per Sistemi Operativi (Fonte: [GARTNER15])

e delle malattie croniche multifattoriali creerà l'esigenza di modelli organizzativi innovativi tecnologicamente, al fine di ridurre i costi, rendere i servizi accessibili ovunque ed in ogni momento e consentire partecipazione attiva del paziente alla gestione della propria salute e del proprio benessere.

1.1.3 Architettura di un sistema mHealth

In una tipica architettura di questi sistemi (presentata in Figura 1.2), si utilizzano la rete Internet e *Web services* per fornire un'autentica interazione pervasiva tra medici e pazienti. Infatti sia il medico che il paziente possono facilmente accedere ad informazioni sanitarie (dette Electronic Health Records o EHRs [EARD06]) sempre e ovunque con il proprio device (personal computer, tablet, o smartphone etc.) grazie ai vantaggi portati dalla mobilità di questi dispositivi. Inoltre in caso di emergenza il paziente può rivolgersi in qualsiasi momento al medico, o addirittura, avere accesso ai registri medici ed agli appuntamenti a prescindere dal luogo in cui si trova [SIL15]. Infine

si possono avere nuovi approcci di assistenza sanitaria basati su un monitoraggio accurato del paziente attraverso una raccolta continua di dati sanitari tramite dispositivi mobili. Questi dati vengono poi analizzati dal medico che, senza la necessità da parte del paziente di recarsi in ambienti ospedalieri o ambulatori, può produrre una diagnosi da inviare direttamente al dispositivo della persona in cura.

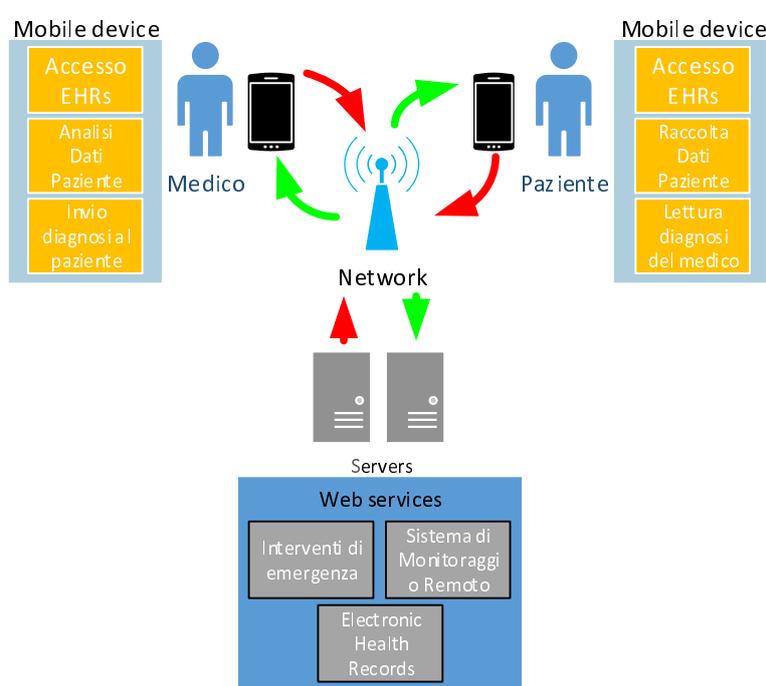


Figura 1.2: Illustrazione dell'architettura di un sistema *mHealth*

1.1.4 Vantaggi e benefici

Di seguito vengono approfonditi i vantaggi che il *mHealth* può portare in ambito sanitario evidenziati nelle sezioni precedenti.

L'importanza della mobilità

Nell'ambito del *mHealth* il concetto di *mobilità* assume una valenza più ampia permettendo l'erogazione dei servizi a chiunque (*anyone*), dovunque (*anywhere*), in qualsiasi momento (*any time*) e con qualsiasi device (*any device*) [AISIS14].

Anyone significa sostanzialmente che questi nuovi servizi possono essere utilizzati dal personale coinvolto nei processi trasversali di cura e assistenza (medici e infermieri delle aziende ospedaliere, team di assistenza domiciliare, team delle strutture socio assistenziali etc.), dai professionisti che operano nell'azienda sanitaria e dai pazienti opzionalmente in collaborazione con i loro assistenti sanitari.

Anywhere aggiunge la possibilità di immagazzinare e reperire i dati medici ovunque ci si trovi favorendo nuovi modelli di cura in ospedale, a livello territoriale e a domicilio del paziente.

Any time rimuove il vincolo del tempo fornendo la capacità di dare risposte in qualsiasi momento ed informazioni in tempo reale attraverso uno scambio di dati sincrono (come durante il monitoraggio dei segnali vitali [LCCS06, LYMB03, SBB04]) o asincrono (il paziente invia dei dati all'assistente sanitario ed aspetta la diagnosi in risposta [OGTO03]).

Any device significa consentire l'erogazione di servizi su qualsiasi (o comunque sul maggior numero di) device (cellulari, smartphone, tablet, dispositivi digitali etc.) attraverso l'utilizzo di applicazioni create per tali dispositivi.

Grazie ai vantaggi conferiti dalla mobilità, i sistemi *mHealth* hanno un forte impatto sulle tipiche attività sanitarie di monitoraggio e di allerta, sulla raccolta di dati clinici e amministrativi, sui programmi di assistenza sanitaria e sui sistemi di rilevamento e prevenzione [ZLTR09].

Nuovi approcci di assistenza sanitaria

Un sistema *mHealth* può essere implementato e pensato in due varianti differenti: automatizzato, e quindi *user-centric*, oppure *human-assisted*

e quindi *provider-centric* [VAR14]. Nel primo approccio il sistema darà dei feedback al paziente in base ai dati provenienti dai sensori; nel secondo approccio i dati verranno inviati all'assistente sanitario che produrrà una diagnosi in risposta al paziente. Questa possibilità di scelta permetterà un'evoluzione nel modello di assistenza sanitaria dal corrente *healthcare professional-controlled* all'innovativo *healthcare professional-managed* [VAR14]. Ovviamente nel caso in cui il paziente sia in condizioni critiche, i professionisti del settore sanitario avranno sempre un ruolo di primo piano per quanto riguarda il modo di intervenire e i metodi da adottare. Invece nella maggior parte dei casi i pazienti, in condizioni non critiche, potranno beneficiare dell'assistenza sanitaria guidata avendo accesso, grazie alle applicazioni mobili, a database medici e a servizi informativi sanitari.

Quindi grazie a queste tecnologie, si avrà un cambiamento nel ruolo dei professionisti sanitari che potranno monitorare a distanza i pazienti e interagire con loro in modo più frequente, per esempio tramite chat specifiche e/o via e-mail. In proposito si prevede che il mercato del *mHealth* in Europa raggiungerà 6,9 miliardi di dollari nel 2017, con il 60% riservato a soluzioni per il **monitoraggio remoto** [GSPW12].

Processi sanitari e decisionali più efficienti

La maggior parte dei processi sanitari risultano complessi per via delle molteplici variabili coinvolte: persone, tecnologie, regolamentazioni. Grazie alle tecnologie mobili si può migliorare la qualità dei risultati di questi processi portando ad un'assistenza sanitaria più efficiente. Per esempio accedere velocemente alle informazioni più recenti del paziente porta ad una riduzione dal 30% al 40% del tempo medio sul monitoraggio [CBPT08].

Inoltre le tecnologie mobili possono giocare un ruolo importante nei processi decisionali dei professionisti, in particolare nei casi di emergenza dove il tempo di accesso alle informazioni sanitarie (come la storia clinica del paziente o descrizioni di medicinali [COHEN10]) risulta determinante. Infine si possono ridurre gli errori causati dalla mancanza delle informazioni corrette o

complete sui pazienti al momento delle diagnosi. Questo è reso possibile dal monitoraggio continuo dei parametri vitali, evitando anche casi di falsificazione dei dati sanitari. Tipici esempi sono casi di eventuali allergie del paziente ai farmaci da somministrare oppure casi di effetti collaterali dei medicinali in relazioni alle condizioni del paziente [COHEN10].

1.2 Applicazioni e servizi

In questa sezione vengono descritti alcuni approcci applicativi del *mHealth* con relativi esempi in ambito sanitario.

1.2.1 Mobile telemedicine

Nei paesi in via di sviluppo, così come le zone disagiate dei paesi sviluppati, la carenza di risorse umane nel settore sanitario rappresentano un grave ostacolo per l'accesso del paziente al trattamento e/o cure specialistiche. Le tecnologie mobili rappresentano un'opportunità per aggirare questo ostacolo collegando pazienti, operatori sanitari e medici nelle aree urbane e rurali per migliorare la qualità delle cure. Si parla così di *Mobile telemedicine* che viene definita come «la comunicazione tra gli operatori sanitari ed i pazienti attraverso diversi canali quali la voce, il testo, i dati, le immagini o le funzioni video di un dispositivo mobile»[WHO11a]. Per esempio in queste zone, attraverso l'utilizzo di telefoni cellulari, si possono avere i seguenti servizi: assistenza sanitaria, segnalazioni dei pazienti e promemoria degli appuntamenti [MARON10], interventi per ridurre i fattori di rischio cardiovascolare [CHKA10], consegna di vaccini nell'Africa Sub-sahariana [WADE09] ed un miglioramento delle conoscenze sanitarie [MALOWH09].

Di interesse è il programma *Mobile Doctors Network* (MDNet) avviato in Ghana nel 2008 [WHO11b], dove la telemedicina viene utilizzata per superare gli alti costi di riferimento e le barriere geografiche tra medici, con conseguente miglioramento delle condizioni sanitarie per i pazienti. MDNet è il primo servizio di questo genere realizzato in Africa e mira a promuovere il

trasferimento di conoscenze tra medici in Ghana grazie al telefono cellulare, ovvero il mezzo di comunicazione che maggior parte dei medici, nelle zone rurali e urbane del paese, usano già nella loro pratica quotidiana. L'idea iniziale era quella di sviluppare uno strumento di comunicazione online per i medici; tuttavia, la mancanza di accesso ai computer e la bassa qualità dei servizi Internet, in particolare nelle aree rurali del paese, ha reso evidente che la telefonia cellulare è un mezzo più efficiente per fornire il servizio. I benefici portati da MDNet comprendono: un miglioramento della comunicazione sulla gestione dei pazienti tra i medici in tutto il sistema sanitario del Ghana; la possibilità per i medici di zone rurali di raggiungere i colleghi più esperti per la consulenza relativa alla gestione dei casi medici complessi; infine l'opportunità di sollecitare informazioni per quanto riguarda la disponibilità di posti letto e tempistiche cliniche, facilitando l'invio di pazienti a strutture sanitarie più attrezzate.

1.2.2 Applicazioni per operatori sanitari e formazione medica

Le tecnologie mobili possono supportare medici e infermieri nell'assistenza sanitaria attraverso sofisticati programmi software che utilizzano funzioni e terminologie mediche. Secondo alcuni studi [KBOU14, MOYOSH12], queste tecnologie permettono: l'accesso alle informazioni contenute nei sistemi informatici clinici ed ospedalieri; la gestione e l'organizzazione degli visite dei pazienti; la possibilità di consultare materiale sanitario e guide di riferimento per farmaci; un supporto nel processo clinico decisionale (sistemi di supporto alle decisioni, linee guida di trattamento clinico, aiuto nella diagnosi di malattie, calcolatori medici, ordinamento ed interpretazione dei test di laboratorio e di esami medici); il controllo continuo della salute del paziente (monitorare la riabilitazione del paziente o i suoi segnali vitali, raccogliere dati clinici); la possibilità di scambiarsi comunicazioni cliniche con altri professionisti del settore (chiamate, videoconferenze, SMS, e-mail, messaggi multimediali).

Inoltre la mobilità di tablet e smartphone permette di avere a disposizione una grande quantità di risorse cliniche, pubblicazioni scientifiche e casi di studio da consultare in maniera rapida e conveniente. Questo tipo di risorse vengono spesso utilizzate da studenti del settore sanitario nel loro percorso di studi [FRTI12], ma anche da professionisti del settore.

1.2.3 Applicazioni per i pazienti

Le tecnologie mobili possono aiutare a prevenire e/o gestire una specifica malattia monitorando le condizioni fisiche e comportamentali, il dosaggio dei farmaci e le attività della vita quotidiana. La prevenzione si basa in particolare sul suggerimento dei corretti esercizi fisici da parte di professionisti del settore e sul controllo dell'apporto calorico giornaliero. Per gestire le condizioni del paziente, le tecnologie mobili possono supportare promemoria per iscrizioni a terapie, comunicazioni veloci attraverso feedback dei professionisti del settore sanitario e aggiornamenti e notizie in tempo reale. Spesso vengono utilizzati sensori remoti installati nelle abitazioni o dispositivi di imaging legati ai telefoni cellulari per facilitare la trasmissione dei dati al fornitore del servizio sanitario. Questo può ridurre la necessità di visite ad un centro di salute per il check-up. In quest'ambito si collocano anche le applicazioni per il self-management delle malattie croniche (argomento che verrà approfondito nel Capitolo 2), ovvero quelle malattie che presentano sintomi costanti nel tempo ed i cui effetti oramai si sono stabilizzati portando solo lievi miglioramenti e nessuna cura risolutiva.

Compliance al trattamento

La *compliance* è l'adesione del paziente, dopo accurata consulenza del medico, ad una terapia, in genere farmacologica o igienica. Con il fine di ottenere la conformità del trattamento e superare la resistenza ai farmaci, si possono utilizzare alcune funzionalità delle tecnologie mobili quali l'invio di messaggi di promemoria per i pazienti in formato audio o testuale (Short Message Service o SMS). La maggior parte dei programmi di compliance nel

mondo utilizzano gli SMS per via dei costi irrisori, della possibilità di inviare un messaggio senza il bisogno di parlare e di salvare i messaggi inviati e ricevuti. A livello applicativo questo metodo viene impiegato per sostenere i pazienti con condizioni quali il diabete, l'HIV e la tubercolosi. In particolare ricerche condotte in paesi ad alto reddito hanno evidenziato che questa metodologia tende a concentrarsi sulle malattie croniche non trasmissibili, mentre in paesi a reddito medio-basso si focalizza sul rispetto delle dosi dei farmaci per l'HIV, la malaria e la tubercolosi [OLLI09, CUKU07].

Promemoria degli appuntamenti

I promemoria per gli appuntamenti sono messaggi vocali, messaggi di posta elettronica o SMS inviati ai pazienti per pianificare o partecipare ad un appuntamento. Inoltre a questo servizio successivamente se ne sono aggiunti altri come: promemoria per la vaccinazione, comunicazione dei risultati del trattamento e servizio di chiamate post-appuntamento. Nei paesi a medio-basso reddito, dove l'accesso alla telefonia di rete fissa è minimo e nei paesi ad alto reddito, dove la telefonia di rete fissa si sostituisce con i telefoni cellulari, il telefono cellulare sta rapidamente diventando il mezzo principale di ricezione di promemoria degli appuntamenti [WHO11d].

Gli studi dimostrano che gli appuntamenti mancati causano un incremento del costo finanziario e operativo, in particolare nei sistemi sanitari minori [MOWI01]. Tuttavia, i risultati sull'efficacia del promemoria di appuntamento risultano contrastanti come emerge da studi in Cina, Brasile, e il Regno Unito [MOWI01, CHAL08, DACO09, GERA08, MIHOTO06]. Questo processo in Scozia ha dato risultati significativi migliorando i tassi di non partecipazione [FASH08]. Al contrario, uno studio a San Paolo, Brasile, ha rilevato che i tassi di partecipazione non sono stati inferiori tra i pazienti che hanno ricevuto messaggi SMS [DACO09]. Questi studi dimostrano che l'efficacia dei sistemi di promemoria per gli appuntamenti è vincolata dalla diffusione tra i pazienti della telefonia cellulare con funzionalità SMS.

1.2.4 Emergenze sanitarie

Nelle emergenze sanitarie, quali incidenti stradali, catastrofi naturali, epidemie o conflitti, occorre agire rapidamente per evitare che le condizioni delle persone coinvolte peggiorino. I processi di emergenza comprendono rilevare il luogo d'incidenza, trasportare le persone coinvolte in strutture sanitarie, ottenere le loro informazioni, prendere decisioni adeguate e fornire assistenza [VAR14]. Il *mHealth* può giocare un ruolo molto importante in questi casi in quanto può aiutare a velocizzare alcuni dei processi precedentemente elencati. Tipicamente vengono utilizzati dei sistemi detti *Emergency Medical Response Systems* (EMRS) che sono composti da vari dispositivi mobili, in grado di attivare l'allarme medico, e da una stazione centrale di monitoraggio che riceve il segnale e lo trasmette ad altre agenzie di emergenza o ad altri numeri di telefono programmati. Poi, grazie alle informazioni provenienti dalle reti mobili, il personale medico viene inviato nella posizione in cui è stato attivato l'allarme. Inoltre queste informazioni possono essere utilizzate anche per scegliere il percorso stradale più rapido e meno trafficato verso il luogo dell'emergenza, ma anche per cercare le strutture ospedaliere attrezzate più vicine e disponibili all'accoglimento dei pazienti. Infine le tecnologie mobili possono essere utilizzate per identificare una persona in queste situazioni, indipendentemente dalle sue condizioni, e conoscere la sua storia medica, salvata su telefoni cellulari o su chip RFID impiantati o indossabili.

L'adozione di EMRS, pur essendo soluzioni a basso costo e praticabili, non è spesso considerata nei paesi a reddito medio-basso a discapito di soluzioni più costose [KOB05]. Nella maggior parte dei casi infatti questi sistemi sono generalmente implementati dopo che un paese sperimenta una grave situazione d'emergenza.

Nel complesso, l'uso dei telefoni cellulari in contesti di emergenza ha dimostrato di migliorare l'accesso ai mezzi di trasporto e di coordinamento del personale medico, tuttavia, si sa molto poco circa l'impatto di tali sistemi sul tasso di mortalità e sulle complicanze legate all'accesso ritardato ai servizi sanitari.

1.2.5 Indagini sanitarie e surveillance

Le indagini sanitarie, nel contesto del *mHealth*, sono definite come l'utilizzo di dispositivi mobili per la raccolta dei dati relativi alla salute e reporting. Analogamente, la *surveillance* viene definita come l'uso di dispositivi mobili in grado di effettuare la raccolta sistematica, l'analisi, l'interpretazione e la diffusione dei dati che saranno utilizzati in programmi sanitari pubblici al fine di ridurre la morbosità e la mortalità di una patologia [CDCP01].

Il progresso tecnologico dei sistemi informatici sanitari ha introdotto nuove funzionalità: l'opportunità di raccogliere dati da dispositivi mobili; la possibilità di aggregare la grande quantità di informazioni sanitarie raccolte; infine la facoltà di produrre visualizzazioni tabellari e grafiche dei dati raccolti [ANETAL02]. Questo ha permesso: di migliorare la capacità di monitorare in tempo reale alcune patologie;; di eliminare la necessità di indagini cartacee per ottenere dati sanitari e per valutare dei servizi sanitari; infine di avere una riduzione dei tempi e dei costi e una migliore qualità dei dati, garantendo una maggiore precisione [BOETAL07].

In Senegal, il Ministero della Salute ha collaborato con l'*Organizzazione mondiale della sanità*² per migliorare la raccolta dei dati sanitari attraverso l'uso delle tecnologie mobili [WHO11c]. Dopo un'analisi dell'indagine sanitaria, i funzionari hanno utilizzato i dati elaborati per riallocare i bilanci al fine di rispondere alle carenze rivelate. Questo programma ha permesso diversi benefici: controlli sanitari più frequenti nelle aree coinvolte (fino a visite ogni 1-2 mesi rispetto alle visite ogni 3-6 mesi nelle aree non coinvolte); raccolta e analisi dei dati più rapida passando dalle due settimane impiegate per raccogliere i dati in un distretto con indagini cartacee ad un'ora; ed infine la

²L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS, o World Health Organization, WHO in inglese), è un'agenzia speciale dell'ONU, che ha come obiettivo il raggiungimento da parte di tutte le popolazioni del livello più alto possibile di salute, definita come condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non soltanto come assenza di malattia o di infermità.

possibilità di utilizzare i dati aggregati in processi decisionali per rispondere ai bisogni evidenziati.

1.3 Tecnologie software

In questa sezione vengono presentate alcune tecnologie software rilevanti nell'ambito del *mHealth*.

1.3.1 Apps

La rapida integrazione dei dispositivi mobili nella pratica clinica è, in parte, dovuta dalla crescente disponibilità ed efficacia delle applicazioni software mediche, o *Apps* [ANGST13]. Queste particolari applicazioni, scaricabili da appositi store online, sono caratterizzate da una semplificazione ed eliminazione del superfluo, al fine di ottenere leggerezza, essenzialità e velocità. Grazie a queste caratteristiche, le *Apps* consentono di supportare in ambito medico sia i professionisti che i pazienti.

Apps per operatori sanitari

Epocrates Plus Questa applicazione, offerta da *Epocrates, Inc.*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS; viene utilizzata da un medico su due negli Stati Uniti. Alcune delle sue funzionalità comprendono: recensioni di prescrizioni ed informazioni di sicurezza per migliaia di farmaci; verifica di controindicazioni derivanti dall'assunzione nello stesso momento di farmaci diversi; accesso tempestivo a notizie mediche e informazioni sulla ricerca. Inoltre attraverso un abbonamento premium si può accedere a contenuti aggiuntivi quali informazioni su malattie, linee guida di pratica clinica, farmaci alternativi e guide di laboratorio [EPO].

MedScope Questa applicazione, offerta da *WebMD LLC*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS; è la risorsa medica più utilizzata da medici, studenti di medicina, infermieri e altri operatori sanitari. Alcune delle sue

funzionalità comprendono: informazioni veloci su dosaggi dei farmaci ed interazioni farmacologiche; video e immagini di trattamenti rivisti da medici esperti per più di 4.400 malattie e condizioni; possibilità di scaricare un database clinico in modo da accedere offline alle informazioni sui farmaci e le loro interazioni; accesso a calcolatori medici e dosaggi di farmaci [MDSCP].

UpToDate Questa applicazione, offerta da *Wolters Kluwer Health*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS; è necessario un abbonamento individuale o a livello di istituto per utilizzarla. Alcune delle sue funzionalità comprendono: accesso a contenuti professionali approfonditi, informazioni sui pazienti, argomenti relativi a farmaci e indicazioni cliniche al point-of-care; possibilità di porre quesiti ai professionisti e rispondere alle domande di natura clinica; presenza di calcolatori medici ottimizzati per la modalità mobile; possibilità di inviare per e-mail argomenti e grafici a pazienti e colleghi [UTD].

DocbookMD Questa applicazione, offerta da *J & H MedSoft Limited*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. In pratica è uno strumento di comunicazione gratuito per i medici che consente di scambiare coi loro colleghi informazioni sui pazienti (anche raggi X ed elettrocardiogrammi) per rapide consultazioni [DBMD]. Lo scambio di messaggi multimediali rispetta i requisiti di sicurezza e di crittografia del *HIPAA* (*US Health Insurance Portability and Accountability Act*) [CONDE12].

Apps per la formazione medica

Meducation Nato come sito web, si è ben presto evoluto in qualcosa di più complesso, a partire dall'estensione per Google Chrome per finire con l'applicazione mobile, offerta da *New Media Education*, per sistemi Android e iOS. Questa applicazione, utilizzata da studenti e professionisti per la loro formazione, consente l'accesso a tutto il materiale medico gratuito su Internet, da articoli di prospettiva su errori medici a comuni diagrammi e modelli anatomici. L'utente potrà esplorare 4 diverse sezioni: una con le ultime notizie, i temi più dibattuti e i contenuti più apprezzati; un'altra con la suddivisione in categorie per trovare i topic di interesse; un'altra ancora con la community vera e propria, che funziona come un classico forum; infine una con le altre opzioni disponibili, incluso il social sharing [MDCTN].

IM Essentials Flashcards Questa applicazione, offerta da *WebMD LLC*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. Creata da professionisti del settore per essere ideale per lo studio in viaggio, mette a disposizione delle *flashcard*, ovvero delle schede contenenti una piccola quantità di informazioni essenziali per aiutare gli studenti nell'apprendimento. L'utente, dando una risposta nelle schede, potrà verificare la sua preparazione al fine di imparare importanti concetti di medicina interna e di applicarli nell'ambito clinico. Nelle *flashcard* sono presenti anche dei collegamenti al materiale originale [IMESS] in modo da approfondire gli argomenti desiderati.

Unbound MEDLINE Questa applicazione, offerta da *Unbound Medicine, Inc*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. Fra le sue funzionalità si evidenziano: ricerca, sul dispositivo mobile, di articoli di letteratura scientifica biomedica nel database bibliografico MEDLINE, grazie al motore di ricerca PubMed [PBMD]; collegamenti diretti al testo completo degli articoli di interesse; possibilità di condividere le citazioni con i colleghi e di vedere immediatamente quali articoli sono correlati ad altri attraverso la ricerca interattiva *Grapherence*.

Apps per i pazienti

MyChart Questa applicazione, offerta da *Epic Systems Corporation*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. *MyChart* permette di creare un canale di comunicazione diretto tra i pazienti e gli operatori sanitari. I pazienti possono controllare i risultati dei test, tenere traccia di trattamenti medici e vaccinazioni, pagare le spese mediche, gestire gli appuntamenti, accedere alle informazioni sulla salute della famiglia e caricare i dati di salute e fitness da altre applicazioni sanitarie di monitoraggio.

iPharmacy Questa applicazione, offerta da *MedConnections.com*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. *iPharmacy* è uno strumento per l'identificazione dei farmaci di interesse attraverso ricerche sulla base della marca, degli ingredienti generici e del codice a barre; inoltre permette di trovare i prezzi più bassi per le prescrizioni. Le informazioni sui farmaci comprendono: istruzioni per l'uso, dosaggio e somministrazione, controindicazioni, avvertenze e precauzioni ed interazioni farmacologiche. I pazienti possono anche monitorare i loro farmaci per documentare se stanno seguendo le istruzioni prescritte dai loro medici. *iPharmacy* ha uno scopo puramente educativo e quindi non può essere utilizzata in ambito professionale.

Pregnancy + Questa applicazione, offerta da *Health & Parenting Ltd*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. *Pregnancy +* è raccomandata dai pediatri e dagli specialisti della salute e viene utilizzata da milioni di donne per monitorare le loro gravidanze. L'*app* tiene traccia delle informazioni fisiche e sanitarie della donna in gravidanza, registra gli appuntamenti del medico, comprende un contatore per il numero di calci del bambino, ha un posto per caricare le immagini di scansione ecografiche a colori e fornisce informazioni quotidiane sulla gravidanza.

uHear Questa applicazione, offerta da *Unitron Hearing Limited*, è disponibile per la piattaforma iOS. *uHear* è uno strumento di verifica dell'udito che

consente di determinare se l'utente ha una potenziale perdita uditiva. In particolare permette di valutare l'udito in meno di cinque minuti attraverso tre facili test: un test sulla sensibilità uditiva; un test sulla capacità di capire un discorso in ambienti rumorosi; infine un questionario composta da una serie di domande riguardanti la capacità uditiva in situazioni di ascolto comuni.

iBP Blood Pressure Questa applicazione, offerta da *Leading Edge Apps LLC*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. *iBP Blood Pressure* è uno strumento di monitoraggio della pressione arteriosa e di analisi. Vengono utilizzate icone a colori per indicare quando i valori della pressione sanguigna sono normali, alti, o per indicare l'ipertensione. Inoltre vengono prodotti i grafici interattivi che consentono di visualizzare i valori di settimane, mesi, anni e ore del giorno. Grazie ad analisi statistiche vengono anche mostrate le linee di tendenza. Per utilizzare *iBP Blood Pressure*, il paziente necessita di un dispositivo medico ausiliario, come il *Withings Wireless Blood Pressure Monitor* trattato nella Sottosezione 1.4.3.

iTriage Questa applicazione, offerta da *iTriage LLC*, è disponibile per le piattaforme Android e iOS. *iTriage* permette di: cercare i sintomi percepiti dall'utente e conoscere potenziali cause; trovare qualsiasi medico rapidamente e facilmente con la possibilità di impostare appuntamenti; consultare svariate informazioni sanitarie utili su sintomi, malattie, condizioni di salute, procedure e farmaci; trovare la struttura sanitaria vicina più appropriata evidenziando anche il tempo di attesa medio; contattare linee telefoniche di emergenza e di consulenza sanitaria; salvare le informazioni personali e la storia medica.

Apple ResearchKit

ResearchKit [RSRCHKT] è un *framework open source* introdotto da *Apple* che permette ai ricercatori e agli sviluppatori di creare importanti applicazioni per la ricerca medica. Infatti potendo raggiungere un ampio bacino di utenti (oltre 700 milioni di *iPhone* creano un panel senza precedenti [DTT15]), questo strumento permette di: rendere più facile la selezione dei partecipanti per studi clinici su larga scala, con la possibilità di accedere a un ampio campione di popolazione, incluse persone che vivono molto distanti dall'istituto di ricerca; consentire a chi prende parte a uno studio clinico di completare le attività assegnate o rispondere ai questionari direttamente dalle *Apps*; far risparmiare il tempo della compilazione dei documenti ai ricercatori che possono concentrarsi maggiormente sull'analisi dei dati; creare facilmente flussi visivi di dati e sondaggi dinamici in tempo reale, utilizzando una varietà di moduli personalizzabili che si possono condividere con la comunità; accedere a dati rilevanti per le ricerche quali contapassi giornaliero, consumo calorico e frequenza cardiaca grazie alla perfetta integrazione con *HealthKit* [HKIT]; presentare un processo interattivo per il consenso informato ai volontari che partecipano agli studi. Importante sottolineare che *Apple* non avrà alcun controllo sui dati, né avrà alcun ruolo nella loro intermediazione, ponendo la privacy come valore assoluto. Gli utenti potranno così aver garantita la segretezza delle proprie attività per la ricerca ed i ricercatori potranno lavorare su una piattaforma garantita, al di fuori di interessi in grado di minare la bontà del progetto [DTT15]. Seguono alcuni esempi di *Apps* sviluppate per la piattaforma *iOS* con l'ausilio del *ResearchKit*.

Autism & Beyond Questa applicazione, sviluppata dai ricercatori della *Duke University* e disponibile per la piattaforma *iOS*, fa parte di uno studio innovativo sulla salute mentale infantile. In particolare questo studio mira a testare una nuova tecnologia video, in grado di analizzare l'emozione e il comportamento del bambino, in modo che un giorno i genitori possano essere in grado di usarla come strumento di screening per condizioni mentali quali per

esempio autismo ed ansia. *Autism & Beyond* comprende una serie di veloci questionari per i genitori e tre brevi video per i bambini. Mentre i bambini guardano i video, che sono basati sullo stesso tipo di stimoli utilizzati da psicologi infantili durante le loro sessioni di codifica comportamentale, l'*App* analizza le loro espressioni tramite la fotocamera dell'*iPhone*. Successivamente i genitori hanno la possibilità di inviare ai ricercatori i video registrati del loro bambino insieme ai dati codificati, oppure se preferisco, possono scegliere di inviare solo i dati di analisi, senza la registrazione video. Queste registrazioni vengono utilizzate dai ricercatori solamente per migliorare i loro algoritmi di analisi.

Yale Cardiomyopathy Index Questa applicazione, sviluppata dai ricercatori della *Yale University* e disponibile per la piattaforma iOS, fa parte di uno studio su persone negli Stati Uniti di età compresa tra due e ottanta anni che presentano una cardiomiopatia, una malattia genetica del muscolo cardiaco, o che rischiano di svilupparla. I partecipanti potranno effettuare autovalutazioni circa la loro qualità della vita e i sintomi legati al cuore. Per chiunque abbia meno di diciotto anni, i genitori prenderanno parte allo studio con i loro figli e per i partecipanti di età compresa tra i due e i setta anni, i genitori risponderanno direttamente alle domande per i loro figli. A questi gruppi più giovani vengono sottoposti differenti questionari che mirano a identificare quanto vengono influenzati dalla cardiomiopatia. L'*App* consente anche di effettuare un test del cammino di sei minuti in modo da analizzare le capacità fisiche e i valori della frequenza cardiaca. Inoltre offre materiale didattico sulla cardiomiopatia, consentendo ai partecipanti di approfondire la conoscenza della propria condizione.

Parkinson mPower study app Questa applicazione, sviluppata da *Sage Bionetworks* in collaborazione con *University of Rochester* e disponibile per la piattaforma iOS, permette di monitorare i sintomi del morbo di Parkinson e di condividere queste informazioni con i ricercatori, partecipando allo studio più grande e completo al mondo su questa malattia. L'*App* consente

ai partecipanti di analizzare i sintomi della malattia attraverso attività innovative quali giochi di memoria, prove di *finger tapping*, registrazioni vocali, e di ottenere supporto se si verificano delle variazioni nella salute. Il monitoraggio della condizione dei partecipanti è continuo per tutto l'arco della giornata grazie a questionari, dati provenienti da sensori dello *smartphone* e opzionalmente dati provenienti da dispositivi indossabili.

1.3.2 Decision Support Systems

I *Decision Support Systems* (DSS) nell'ambito sanitario sono sistemi software di supporto decisionale che utilizzano i dati del paziente e informazioni mediche, come i farmaci prescritti, per aiutare i professionisti sanitari nelle diagnosi cliniche. I dispositivi mobili vengono utilizzati per raccogliere i dati del paziente e per ottenere le informazioni sanitarie richieste.

La realizzazione di DSS è un settore emergente nell'ambito del *mHealth*, come dimostrato dal numero limitato di studi a riguardo in letteratura. In ogni caso da questi lavori si evidenzia che tali sistemi migliorano l'adesione alle linee guida di pratica clinica [FPWEAT13, MTARH13, AML14] e l'accesso alle informazioni mediche [MTARH13, AML14], incrementano i controlli [FPWEAT13], migliorano le diagnosi e riducono gli errori medici [LJPSN08], aumentano la documentazione e l'efficienza [MTARH13]. Un'iniziativa degna di nota è stata lanciata congiuntamente dal *D-Tree International 15* e dalla *Harvard School of Public Health*. Il programma comprendeva lo sviluppo di algoritmi clinici per l'HIV, il diabete, la salute riproduttiva, e la salute dei bambini per supportare infermieri e operatori sanitari nella diagnosi e nel trattamento di pazienti presso strutture pubbliche ospedaliere o attraverso iniziative di cura a domicilio. Il software è stato impiegato in uno studio condotto in Sud Africa per il trattamento di pazienti affetti da HIV [MILE09]. In [CKLWB13] si parla di un'applicazione per *smartphone* per la politica di prescrizione antimicrobica chiamata *Imperial Antibiotic Prescribing Policy* (IAPP). Progettata per aiutare medici e farmacisti è caratterizzata da buona usabilità e funzioni di supporto alle decisioni cliniche, quali calcolatori

clinici e monitoraggio terapeutico. Dopo un periodo di prova di 12 mesi in uno studio, l'81% dei partecipanti ha dichiarato che l'uso dell'applicazione li ha aiutati ad aderire alla politica.

In [KBKSH13] viene presentato il sistema Embedded Gait Analysis using Intelligent Technology (eGaIT), utilizzato per la diagnosi di insufficienza motoria nei pazienti affetti da Parkinson. Fra le principali funzionalità si hanno: acquisizione di dati da accelerometri e giroscopi attaccati alle scarpe; trasferimento wireless dei dati e aggregazione; algoritmi di pattern recognition che registrano i segnali di movimento delle gambe mentre il paziente cammina. È stato dimostrato che eGaIT può completare e confermare la valutazione clinica di un medico.

In [COLA07] si parla di un sistema che utilizza un telefono cellulare per monitorare la pressione sanguigna di un paziente e un programma che, dati i valori di pressione arteriosa ottenuti da un sensore bluetooth e altri fattori clinici, calcola il rischio di una malattia cardiovascolare applicando il metodo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), supportando le decisioni cliniche. Sono previste notifiche e promemoria per ricordare al paziente di misurarsi la pressione del sangue. Gli autori hanno valutato il sistema attraverso le interviste ed i feedback degli utenti riscontrando in generale un alto livello di soddisfazione, ma anche alcune problematiche legate all'inserimento delle informazioni.

Gli autori di [DOPBN13] hanno sviluppato uno strumento mobile per la previsione dell'insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti affetti di Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA³o Malattia di Berger)Qesta malattia è la glomerulo-nefrite primaria più comune al mondo e una delle principali cause di insufficienza renale cronica; richiede una terapia sostitutiva renale con dialisi o trapianto di rene [ICAETAL03]. Il sistema utilizza un ampio e completo set di dati di pazienti affetti da Malattia di Berger, per fornire uno strumento predittivo prezioso per i medici. Vengono utilizzate delle *reti*

³(

*neurali*⁴ artificiali in quanto hanno dimostrato di essere un eccellente strumento in termini di previsione grazie alla loro capacità di apprendimento. Il DSS, chiamato *m-IgAN*, è composto da un'applicazione server e due client, un'applicazione mobile e un'applicazione Web. Gli utenti devono inserire i dati clinici del paziente, che vengono inviati al server che ne verifica la validità, predice il grado di rischio e invia una serie di informazioni al client contenente la previsione e la sintesi dei dati del paziente. *m-IgAN* è stato utilizzato al Policlinico di Bari, dimostrando la sua efficacia.

In [VSL13], si sostiene che le *reti bayesiane*⁵ offrono tecnologie appropriate per la modellazione di problemi medici permettendo la personalizzazione dell'assistenza sanitaria. Questi principi sono stati utilizzati nella realizzazione di un modello Bayesiano per preeclampsia⁶ per un'applicazione di monitoraggio domiciliare. Questa applicazione, chiamata *eMomCare*, è stata implementata per la piattaforma Android e utilizza uno smartphone per prevedere eventuali problemi. Infatti questi dispositivi restituiscono i risultati ottenuti dal modello Bayesiano dopo aver raccolto i dati del paziente e quelli provenienti da un misuratore di pressione sanguigna a cui sono collegati. I risultati della valutazione di *eMomCare* sono incoraggianti e mostrano la possibilità la conoscenza fisiologica nei DSS.

Infine l'applicazione **Isabel Symptom Checker** è un DSS diagnostico, disponibile per le piattaforme Android e iOS, offerto da *Isabel Healthcare*. Riconosciuto da medici e infermieri come il leader indiscusso nel suo settore,

⁴Le reti neurali sono sistemi di elaborazione dell'informazione il cui scopo è quello di simulare il funzionamento delle reti biologiche all'interno di un sistema informatico [GORI03]

⁵Una rete bayesiana è un modello grafico probabilistico che rappresenta un insieme di variabili stocastiche con le loro dipendenze condizionali attraverso l'uso di un grafo aciclico diretto. Per esempio una rete bayesiana potrebbe rappresentare la relazione probabilistica esistente tra i sintomi e le malattie. Dati i sintomi, la rete può essere usata per calcolare la probabilità della presenza di diverse malattie [YASI97].

⁶La preeclampsia, nota anche come gestosi, è una sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di segni clinici quali edema, proteinuria o ipertensione in una donna gravida.

questo sofisticato strumento di diagnosi medica utilizza le più recenti tecnologie di ricerca al fine di individuare, dati sintomi multipli, la patologia più probabile in un vasto database di 6.000 malattie. Ottimizzato per l'uso da parte dei pazienti, l'applicazione permette anche di inviare i risultati della diagnosi via email direttamente al medico [ISA].

1.3.3 Health Records

In principio la maggior parte dei sistemi per la gestione delle informazioni sulla salute (in inglese: *Health Records* o *HRs*) sono stati progettati per l'uso su personal computer. Tuttavia lo sviluppo e la diffusione delle tecnologie mobili ha portato a nuove possibilità. Infatti queste tecnologie possono essere utilizzate per raccogliere, aggiornare, modificare e visualizzare i dati dei pazienti, fornendo un completo e accurato resoconto della storia medica dell'individuo accessibile via Internet. La struttura utilizzata per contenere HRs è la cartella clinica elettronica. La cartella clinica elettronica (in inglese: *Electronic Health Record* o *EHR*) è una collezione sistematica di informazioni sulla salute del paziente in formato digitale ed è gestita dagli operatori sanitari; può includere dati demografici, storia medica, cure e allergie, stato immunitario, risultati di test di laboratorio, immagini radiologiche e segnali vitali. Una sua variante è la cartella clinica personale (in inglese: *Personal Health Record* o *PHR*), ovvero una cartella clinica dove i dati clinici e le informazioni correlate alla cura del paziente sono gestite dal paziente stesso. I dati clinici comprendono anche i dati dei dispositivi (come bilance elettroniche, macchine per la rilevazione del diabete) raccolti passivamente dallo smartphone del paziente.

Come evidenziato in [PAETAL08], sebbene in alcuni casi rimangono aperte alcune problematiche sull'adozione di queste soluzioni per via dei temi riguardanti la sicurezza, la riservatezza e la privacy dei dati sanitari dei pazienti (affrontati nella Sezione 1.5), sono presenti diversi esempi applicativi. In [KHETAL12], sono menzionate 19 applicazioni che permettono ai pazienti

di salvare i dati sanitari personali sui loro dispositivi mobili.

Interessante il servizio offerto da *Microsoft HealthVault*, una piattaforma web di Microsoft che permette di memorizzare e mantenere informazioni sulla salute attraverso delle tecnologie mobili (come orologi di frequenza cardiaca, misuratori di pressione e bilance pesapersona wifi). Questi dati vengono raggruppati in appositi *HealthVault record* e possono essere condivisi in maniera sicura con medici ed operatori sanitari [HVAULT].

Servizi analoghi sono forniti anche da:

- *Dossia*, un servizio di PHR offerto da alcuni dei più grandi datori di lavoro negli Stati Uniti ai propri dipendenti [DOSSIA];
- *World Medical Card*, una scheda contenente un codice d'emergenza tramite il quale un operatore sanitario che non ha familiarità con la storia medica di un paziente può accedere ai suoi PHRs [WMC];
- i prodotti Apple *HealthKit* [HKIT] e l'applicazione *Health* [HAPP], due servizi che consentono di riunire, gestire e condividere i dati sulla salute ottenuti dalle applicazioni dei dispositivi Apple.

Infine in [GYSSJHB15], viene presentato il progetto di sviluppo di un'applicazione Android, chiamata *My Chart in My Hand* (MCMH), che permette al paziente di visualizzare i propri PHR memorizzati nel database dell'*Asan Medical Center* (AMC) a Seoul, il più grande ospedale coreano con circa 2.700 posti letto.

1.4 Tecnologie hardware

In questa sezione vengono presentati i dispositivi e le tecnologie hardware rilevanti nell'ambito del *mHealth*.

1.4.1 Dispositivi mobili

L'introduzione di dispositivi mobili (smartphone, laptop, tablet PC e PDA) ha notevolmente influenzato molti settori, compreso quello sanitario. Ora medici, infermieri e personale ospedaliero usano smartphone e tablet nei casi in cui prima utilizzavano dispositivi quali cerca-persone, cellulari ed agende elettroniche [MOYOSH12]. Questi nuovi modelli di dispositivi mobili combinano funzioni computazionali e comunicative: infatti oltre a voce e testo, possono offrire funzionalità più avanzate, quali ricerche Internet, sistemi globali di posizionamento (GPS), macchine fotografiche ad alta qualità e registratori di suoni [BWTJ11]. Grazie a potenti processori e sistemi operativi, a capienti memorie di archiviazione e a schermi ad alta risoluzione, i dispositivi mobili sono diventati essenzialmente dei computer tascabili, consentendo un comodo e semplice accesso ai servizi forniti [VN TL14]. Segue un'analisi delle diverse tecnologie mobili disponibili sul mercato che possono essere utilizzate anche in ambito sanitario grazie all'installazione di software creati appositamente per funzioni mediche.

Smartphone

Lo *smartphone* è la naturale evoluzione del normale telefono cellulare cui aggiunge le seguenti funzionalità: capacità di calcolo e connessione dati più avanzata (*WiFi*, *HSDPA*, *HSUPA*, *LTE* [HOTO10]); notevoli capacità multimediali che permettono di riprodurre musica, scattare foto e girare video in alta risoluzione; display *touchscreen* ad alta risoluzione; aumentata capacità di archiviazione anche tramite l'uso di schede SD; web browser appositamente creati per dispositivi mobili che permettono di utilizzare la rete Internet; infine dotazione di un vero e proprio sistema operativo creato appositamente.

Oltre a queste caratteristiche questi dispositivi possono essere equipaggiati con diversi tipi di sensori ampliando le possibilità di utilizzo. Per esempio uno smartphone può fungere da navigatore satellitare grazie ad un sensore GPS che fornisce la capacità di geolocalizzazione. Forse però la possibilità di installare funzionalità aggiuntive attraverso le *Apps* risulta essere l'aspetto più innovativo poichè queste applicazioni software permettono di utilizzare lo *smartphone* in molteplici situazioni ed ambiti. Nella Figura 1.3 sono raffigurati diversi modelli di *smartphone* presenti sul mercato.



Figura 1.3: Diversi modelli di smartphone (Fonte: [QCNBLG])

Laptop o notebook

Un *laptop* (o *notebook*) è una tipologia di personal computer che si contraddistingue per essere predisposta al trasporto a mano da parte di una sola persona [BEGR04]. Caratterizzato dal suo ridotto ingombro e dal poco peso, è costituito da un unico blocco che integra elettronica, unità disco e ottiche, monitor, tastiera e mouse. Ormai i moderni portatili hanno capacità di elaborazione e memorizzazione paragonabile a quella dei desktop PC, ma, a differenza di questi ultimi, dispongono di una batteria, in grado di garantire un'autonomia anche quando il dispositivo non è collegato alla rete elettrica, e di una scheda di rete *wireless* per la connessione *WiFi*. Una versione ridotta dei *laptop* sono i *netbook* caratterizzati da dimensioni inferiori, con schermi al

massimo da 13 pollici, e da una minore capacità di elaborazione, dovuta alla presenza di processori più economici per mantenere ridotto il prezzo. Nella Figura 1.4 viene illustrato un esempio di questo dispositivo.



Figura 1.4: Esempio di laptop (Fonte: [PRTGRT])

Tablet PC

Un *tablet PC* (in italiano PC tavoletta) è un computer portatile caratterizzato da capacità di input diverse. Di solito è dotato di uno schermo *touchscreen* con cui si interagisce tramite un'apposita penna o direttamente con le dita [BEGR04]. Le diverse categorie di tablet PC comprendono: *Slate PC*, ovvero computer privi di tastiera fisica per inserire il testo (per esempio l'*Apple iPad*); *Tablet Convertibili*, ovvero computer portatili dotati di uno schermo snodabile che una volta ruotato di 180 gradi lo converte in un classico Tablet PC; infine i *Tablet ibridi*, ovvero dispositivi dotati di una tastiera agganciabile a seconda delle esigenze. Inizialmente i tablet erano dei dispositivi con sistemi operativi per *personal computer* (come *Windows* o *Linux*) modificati per supportare le nuove modalità di interazione. Successivamente, in particolare dal 2010 in poi, questi dispositivi presentano sistemi operativi tipici degli *smartphone* (come per esempio *Android* o *iOS*), consentendo quindi di installare le varie *Apps*; tuttavia si differenziano da quest'ultimi

soprattutto per le maggiori dimensioni del display. Nella Figura 1.5 viene illustrato un esempio di questo dispositivo.



Figura 1.5: Esempio di tablet (Fonte: [DTCR])

PDA

Un *PDA* (*Personal Digital Assistant*), detto anche palmare, è un computer di dimensioni contenute, tali da essere portato sul palmo di una mano (da cui il nome)[BEGR04], e dotato di uno schermo tattile. Inizialmente questi dispositivi non erano altro che agende elettroniche con poche e semplici applicazioni quali mantenere un calendario, una lista di appuntamenti e promemoria, una rubrica di contatti. Inoltre spesso includevano la possibilità di sincronizzare le informazioni, presenti nel dispositivo, con un personal computer attraverso una connessione a infrarossi o via cavo. I modelli più recenti permettono di installare nuove applicazioni e presentano anche la possibilità di collegarsi alla rete *WiFi* ed alla rete mobile. Possono essere dotati di lettori/scanner per acquisire dati da barcode (sia mono che bidimensionali) e quindi possono interagire in tempo reale con le banche dati ospedaliere e/o con altre applicazioni [AISIS14]. Nella Figura 1.6 viene illustrato un esempio di questo dispositivo.



Figura 1.6: Esempio di PDA (Fonte: [FLLFRMBCKT])

1.4.2 Tecnologie wireless per l'assistenza sanitaria

Dispositivi sottocutanei

I dispositivi sottocutanei sono dei nanodispositivi di identificazione a radiofrequenza a circuiti integrati o transponder RFID⁷ incapsulati in un involucro di vetro che vengono inseriti nel corpo umano; possono essere utilizzati per il monitoraggio di organi interni o per ottenere informazioni mediche contenute in un database esterno. In questa categoria rientrano alcune tipologie di *Pacemaker*, sensori sottocutanei e *chip biomedici*. Questi ultimi possono essere utilizzati per risalire alla storia medica del paziente in caso di ricovero o di emergenza [PETAL12]. Questi dispositivi sono poco utilizzati

⁷In telecomunicazioni ed elettronica con l'acronimo RFID (dall'inglese *Radio-Frequency IDentification*, in italiano identificazione a radio frequenza) si intende una tecnologia per l'identificazione e/o memorizzazione automatica di informazioni inerenti oggetti, animali o persone basata sulla capacità di memorizzazione di dati da parte di particolari etichette elettroniche, chiamate *tag* (o anche *transponder*), e sulla capacità di queste di rispondere all'interrogazione a distanza da parte di appositi apparati fissi o portatili, chiamati *reader* (o anche *interrogator*). Questa identificazione avviene mediante radiofrequenza, grazie alla quale un *reader* è in grado di comunicare e/o aggiornare le informazioni contenute nei *tag* che sta interrogando; infatti, nonostante il suo nome, un reader non è solo in grado di leggere ma anche di scrivere informazioni [RFID].

in ambito medico per via degli alti costi delle operazioni per impiantarli e dei problemi legali alla delicatezza delle informazioni coinvolte [VAR14]. Alcuni Stati USA hanno approvato legislazioni preventive per vietare l'impianto di dispositivi sottocutanei senza consenso esplicito della persona [WACT482].

Nella Figura 1.7 viene illustrato un esempio di questa tipologia di dispositivi. Si tratta di un nuovo chip, sviluppato dai ricercatori del Politecnico Federale di Losanna, in grado di monitorare in tempo reale la concentrazione di glucosio, colesterolo e farmaci nel sangue del paziente, e di inviare poi i dati raccolti via Bluetooth sullo smartphone [BARR].

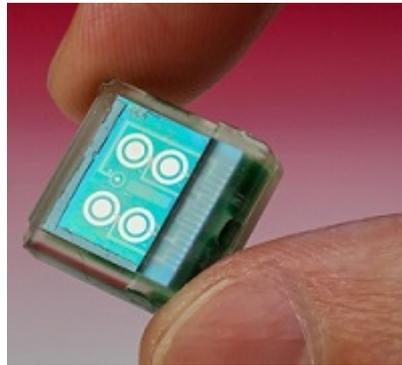


Figura 1.7: Chip sottocutaneo per il controllo in tempo reale della concentrazione di glucosio, colesterolo e farmaci nel sangue del paziente (Fonte: [BARR])

Dispositivi indossabili

I dispositivi indossabili (in inglese, *wearable devices*) sono capi d'abbigliamento o accessori che incorporano tecnologie elettroniche avanzate con capacità computazionali [THR14]. Generalmente, forniscono informazioni in tempo reale fungendo da notificatori collegati ad altri dispositivi (smartphone, tablet PC, desktop computer) attraverso un collegamento *wireless*, onde medie FM o più spesso un collegamento *Bluetooth*. Esempi di dispositivi indossabili includono: *smartwatches*, *smartglasses*, lenti a contat-

to, tessuti intelligenti, fasce, cuffie e berretti, anelli e bracciali. Grazie alle loro caratteristiche questi dispositivi possono essere utili anche in ambito sanitario. Per esempio in [YDWY09] si parla di un dispositivo indossabile, chiamato *ECG smart shirt* (Figura 1.8), finalizzato a monitorare la frequenza cardiaca del paziente e a trasmettere in tempo reale tali informazioni (*bio-feedback*) sullo *smartphone*. Il largo utilizzo di questa tipologia di dispositivi in ambito sanitario è frenato dagli alti costi di produzione.



Figura 1.8: *ECG smart shirt*, dispositivo indossabile per monitorare la frequenza cardiaca del paziente (Fonte: [YDWY09])

Dispositivi ambientali

I dispositivi ambientali sono l'insieme delle molteplici tecnologie elettroniche che vengono utilizzate in un ambiente per offrire diverse tipologie di servizi. In ambito sanitario questi dispositivi consentono di: fornire assistenza domiciliare ai pazienti, in particolare alle persone anziane o con disabilità significative; migliorare la qualità della vita dei pazienti permettendo loro di rimanere nel proprio ambiente domestico riducendo la necessità di recarsi in ospedale; aiutare le famiglie del paziente ad agire in modo indipendente; monitorare lo stato dei pazienti e rilevare eventuali variazioni di ordine fisi-

co e clinico; infine curare il rispetto del programma terapeutico [RAFF15]. In [PRTRS] viene illustrato il progetto *TRASPARENTE* (*Tecnologie di Reti Assistive a Sostegno di Progetti di Autonomia Residenziali e Nella Terza Età*) che ha l'obiettivo di produrre per l'ambiente domestico una piattaforma integrata per la telemedicina e la teleassistenza. Diversi tipi di dispositivi vengono utilizzati in questo sistema. Prima di tutto l'abitazione del paziente viene trasformata in una *Smart Home* grazie a dispositivi per la domotica che permettono il controllo dell'illuminazione, l'impostazione degli automatismi delle finestre, la rilevazione di fumi e gas e il controllo dei consumi. Poi sono utilizzati dei dispositivi elettromedicali per l'analisi dei parametri biomedici del paziente e per il supporto alla terapia attraverso promemoria per l'assunzione di farmaci; questi dispositivi utilizzano diverse tecnologie di comunicazione tra cui *Bluetooth* e *NFC*. Infine sono utilizzati diversi tipi di sensori wireless: sensori di forza posti su letti e poltrone per il monitoraggio del riposo e dell'attività motoria del paziente; sensori di pressione posti sulle solette delle calzature del paziente per la valutazione del livello di attività motoria; un sensore *Kinect* [MCRSFTKNCT] utilizzato per l'analisi del movimento del paziente in modo non invasivo; un sensore di profondità utilizzato in un sistema non invasivo per la rilevazione delle cadute del paziente, funzionante anche al buio; infine un sensore *RGBD* utilizzato per il rilevamento di attività legate all'alimentazione del paziente. Inoltre il sistema comprende un server per la raccolta e l'elaborazione dei dati prodotti dai vari dispositivi. Anche in questo caso gli alti costi di queste tecnologie rappresentano una grossa limitazione. Si stima che possono aumentare il costo di costruzione di una casa del 20%-30% [VAR14].

1.4.3 Dispositivi medici mobili

In questa categoria rientrano tutti i dispositivi mobili progettati e certificati appositamente per l'ambito sanitario ed in particolare per indagini diagnostiche e rilevazione di valori clinici. In alcuni casi vengono dotati di un sistema di interfacciamento con il sistema informativo ospedaliero per la

memorizzazione dei valori rilevati nel monitoraggio del paziente [AISIS14]. Di seguito vengono presentati alcuni esempi di questi dispositivi.

ViSi Mobile System

ViSi Mobile System [VSMBL] (illustrato in Figura 1.9), prodotto da *Sotera Wireless* [STRWRLSS], è una piattaforma di monitoraggio dei segnali vitali, con una precisione a livello di terapia intensiva, progettata per mantenere i medici collegati ai loro pazienti anche in mobilità. Questo dispositivo, indossabile e non invasivo, permette di controllare continuamente la pressione sanguigna del paziente, la pulsossimetria, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la temperatura cutanea. Il medico essendo collegato con il paziente ovunque e in qualsiasi momento, può effettuare diagnosi rapide senza la necessità di controlli di routine.



Figura 1.9: ViSi Mobile System (Fonte: [VSMBL])

AliveCor Mobile ECG

AliveCor Mobile ECG [STRACMECG] (illustrato in Figura 1.10), prodotto da *AliveCor* [ACMECG], è un accessorio che viene posto nella parte posteriore della maggior parte degli smartphone e permette di registrare la frequenza cardiaca (EGC) e di rilevare la fibrillazione atriale dalle

dita di entrambe le mani. In coppia con l'applicazione *AliveECG*, sviluppata per le piattaforme Android e iOS, consente di memorizzare facilmente le registrazioni di ECG e di richiedere diagnosi accurate da parte di un cardiologo.

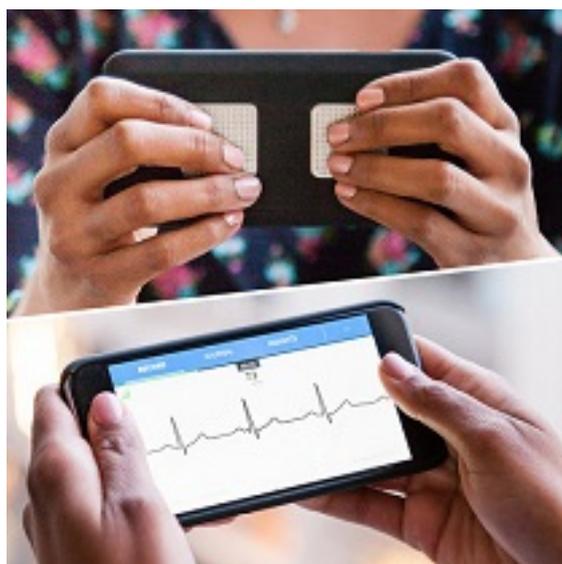


Figura 1.10: AliveCor Mobile ECG (Fonte: [STRACMECG])

GlucoDock

GlucoDock [GLCDCK] (illustrato in Figura 1.11), prodotto da *Medisana AG* [MDSN], è un accessorio per dispositivi *Apple* (*iPhone* o *iPad*) che consente la misurazione della glicemia. Caratterizzato dalle dimensioni ridotte, grazie all'*App* sviluppata per iOS *VitaDock*, permette di registrare i valori delle misurazioni in un diario digitale con statistiche e rapporti mensili. In caso di necessità è possibile comunicare a familiari o medici i propri valori via e-mail.



Figura 1.11: GlucoDock (Fonte: [GLCDCK])

Termodock

Termodock [THRMDCK] (illustrato in Figura 1.12), prodotto da *Medisana AG* [MDSN], è un accessorio per dispositivi *Apple* (*iPhone* o *iPad*) che consente di misurare la temperatura corporea mediante sensore a infrarossi in pochi secondi e senza contatto. Utilizzato insieme all'*App* sviluppata per iOS *VitaDock*, permette di registrare i dati ottenuti e le attività effettuate. Inoltre impostando la modalità *live mode*, è possibile misurare la temperatura di superfici e di liquidi da 0 a 100 gradi Celcius.



Figura 1.12: Termodock (Fonte: [THRMDCK])

CellScope Oto

CellScope Oto [CLLSCP] (illustrato in Figura 1.13), prodotto da *Medisana AG* [MDSN], è un accessorio che viene posto nella parte posteriore di un *iPhone* ed è collegato ad un otoscopio, lo strumento specifico per l'esame dell'orecchio. Utilizzato insieme all'*App* per iOS *Seymour*, permette ai genitori di registrare l'interno dell'orecchio del loro bambino e di inviare i dati ad un medico per una diagnosi.



Figura 1.13: CellScope Oto (Fonte: [CLLSCP])

Withings Wireless Blood Pressure Monitor

Withings Wireless Blood Pressure Monitor [WWBPM] (illustrato in Figura 1.14), prodotto da *Withings* [WWBPM], è un dispositivo per il monitoraggio della pressione arteriosa; può essere connesso allo smartphone sia tramite *Bluetooth* che tramite cavo. Basta mettere il bracciale intorno al braccio, accendere il *monitor wireless* e il dispositivo si avvierà automaticamente misurando la pressione sanguigna. Utilizzato insieme ad *Apps* com-

patibili permette di tenere traccia delle misurazioni ed inviarle al medico curante.



Figura 1.14: Withings Wireless Blood Pressure Monitor (Fonte: [WWBPM])

Smartphone Infection Dx

Smartphone Infection Dx (illustrato in Figura 1.15) è un accessorio per smartphone a basso costo in grado di eseguire un test che rileva contemporaneamente tre segnali di malattie infettive da una goccia di sangue di un dito in soli 15 minuti [EVARTS15]. Sviluppato da un gruppo di ricercatori del *Fu Foundation School of Engineering and Applied Science* [CLUNENG] (*Columbia University*), questo dispositivo replica, per la prima volta, tutte le funzioni meccaniche, ottiche, ed elettroniche di un esame del sangue eseguito in laboratorio. In particolare, esegue un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA⁸) senza richiedere ulteriore energia in quanto la assorbe

⁸ELISA è un acronimo derivato dall'espressione inglese *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (Saggio Immuno-Assorbente legato ad un Enzima). Si tratta di un versatile metodo d'analisi immunologica usato in biochimica per rilevare la presenza di una sostanza usando uno o più anticorpi ad uno dei quali è legato un enzima: tale metodica d'indagine rientra nella categoria dei test immunoenzimatici [ELISA].

dallo smartphone. Il test immunologico è triplice e riguarda HIV, sifilide ed infezione da sifilide attiva. Importante sottolineare che questo accessorio ha un costo di produzione di 34 dollari che risulta molto inferiore al costo di 18.450 dollari dell'attrezzatura per eseguire il test ELISA [EVARTS15].



Figura 1.15: Smartphone Infection Dx (Fonte: [EVARTS15])

1.5 Problematiche da affrontare

1.5.1 Certificazione ed idoneità delle applicazioni

Da un punto di vista etico l'aspetto fondamentale riguarda la tutela della salute del paziente e la sua sicurezza. Infatti risulta indispensabile determinare dei criteri per stabilire quali applicazioni sulla salute fanno parte della categoria dei dispositivi medici e quali no.

L'ente americano U.S. Food and Drug Administration (FDA) del Department of Health & Human Services [USFDA13], ha rilasciato nel Febbraio 2015 una nuova guida per le applicazioni mediche mobili: «Quando la destinazione d'uso di un'applicazione mobile è la diagnosi di malattia o di altre condizioni, o la cura, l'attenuazione, il trattamento o la prevenzione di malattie, o è destinata a influenzare la struttura o funzione del corpo dell'uomo, l'applicazione mobile cellulare è un dispositivo medico» [UDHFDA15].

Analogamente, la Direttiva CEE 93/42 sui dispositivi medici (abbreviata in DDM 93/42 [EUMD93]) copre i requisiti normativi dell'Unione Europea sui dispositivi medici per ottenere il marchio CE. In questa direttiva i dispositivi medici sono classificati in quattro classi (I, IIa, IIb e III). Queste classi riguardano il rischio crescente dispositivo per il paziente in base alle loro caratteristiche, funzioni e scopi previsti.

Secondo la normativa italiana un dispositivo medico è «qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi» [DL46]. Dalla normativa si evince che le applicazioni sulla salute prima di essere autorizzate sul mercato devono essere conformi alle normative vigenti europee e ai requisiti di certificazione: le normative disciplinano come si devono usare i dispositivi, chi li può usare e quali sono le applicazioni. Quindi la certificazione garantisce la sicurezza, nel senso della non pericolosità, ma non l'efficacia. Invece quando si esclude che le applicazioni per la salute siano dispositivi medici, non esiste una regolamentazione specifica, ma solo la generale tutela del consumatore.

Ad oggi il problema sta nel fatto che sono poche le applicazioni *mHealth* adeguatamente sperimentate [LEWY14, MLA13] e quindi alcune già in commercio negli *Apps store* possono mettere a rischio la salute del paziente risultando potenzialmente pericolose per un uso clinico (alcune *Apps* per il dosaggio di oppioidi [MCCAR13], la predizione del rischio cardio-vascolare

[HBM13] o la diagnosi di melanoma si sono rivelate inaccurate [WETAL13]). Tuttavia rigorosi controlli da parte di organi scientifici imporrebbero norme e regole introducendo procedure giuridiche lunghe ed onerose. Per cui Google ed Apple si tengono a “distanza” dalle applicazioni medicali in senso stretto, ma mettono sul mercato applicazioni che, pur senza essere qualificate come mediche, sono sempre più numerose e sempre più connesse alla medicina. Per questi motivi occorre risolvere questa ambiguità nell’offerta delle applicazioni sulla salute, che a differenza delle altre applicazioni non possono essere valutate semplicemente dal tasso di gradimento in rete espresso dai consumatori.

1.5.2 Protezione dei dati e privacy

Gli aspetti di sicurezza e privacy dei dati dei pazienti assumono un’elevata importanza nell’ambito del *mHealth*. Secondo la definizione adottata dal *National Committee for Vital and Health Statistics* (NCVHS) del *US Department of Health and Human Services*, «la privacy sulle informazioni sanitarie è il diritto individuale di controllare l’acquisizione, l’utilizzo, o la rivelazione dei propri dati sanitari identificabili. La riservatezza, che è strettamente correlata, si riferisce agli obblighi di chi riceve le informazioni di rispettare la privacy di coloro ai quali i dati si riferiscono. La sicurezza è del tutto diversa. Si riferisce a garanzie o strumenti fisici, tecnologici, o amministrativi utilizzati per proteggere i dati sanitari identificabili da accesso non autorizzato o divulgazione»[EUMD93].

Facilmente però queste condizioni possono essere violate. Infatti mediante il monitoraggio di parametri fisiologici, si genera un’enorme quantità di dati complessi che possono essere utilizzati per finalità non terapeutiche per esempio nel mercato dei farmaci, delle prestazioni mediche, delle assicurazioni o del lavoro.

In [EUMD93] vengono presentate alcune proposte di raccomandazioni per i progettisti al fine di creare applicazioni sanitarie mobili che possano soddisfare le normative di sicurezza e privacy correnti.

Capitolo 2

Self-Management di malattie croniche

In questo secondo capitolo viene affrontato il tema del *Self-Management* sanitario, ovvero la prevenzione e/o il controllo di alcune situazioni cliniche attraverso la partecipazione responsabilizzata e pro-attiva del paziente stesso al processo di cura. Nella Sezione 2.1 viene definito il termine *Self-Management* e ne vengono illustrate caratteristiche ed obiettivi. Nella Sezione 2.2 viene fornita una panoramica dei vari approcci computazionali sviluppati.

2.1 Cosa si intende per Self-Management

2.1.1 Definizione

Con il termine *Self-Management* (SM) ci si riferisce a «la capacità del singolo, in collaborazione con la famiglia, la comunità, e gli operatori sanitari, di gestire i sintomi, i trattamenti, i cambiamenti dello stile di vita, le conseguenze psicosociali, culturali, spirituali e le condizioni di salute di patologie croniche» [JBARL02].

2.1.2 Caratteristiche

SM è un processo fluido, iterativo volto a favorire una forte sinergia fra il paziente, consapevole e capace di agire nei confronti della sua situazione clinica, e gli operatori sanitari, specializzati in interventi di prevenzione e promozione della salute. Quindi in questo contesto il malato svolge un ruolo attivo, sviluppando capacità di auto-monitoraggio della propria condizione, ed inoltre, conoscendo il proprio stato di salute, apprende strategie multidimensionali che rispondono alle esigenze quotidiane di una malattia croniche¹ [MILLER15]. Queste strategie sono multidimensionali perché: richiedono all'individuo di integrare i sistemi interpersonali e ambientali per massimizzare il proprio benessere; permettono all'individuo di gestire sia la vita quotidiana che la condizione cronica attraverso il controllo continuo della propria salute e ad azioni appropriate durante le fasi acute della patologia.

2.1.3 Obiettivi

Gli obiettivi del SM si possono dividere essenzialmente in *epidemiologici* e *finanziari*. Di fatto se da un lato si punta a migliorare la vita del paziente, aumentando la consapevolezza della sua condizione di salute e coinvolgendolo maggiormente nel processo decisionale terapeutico, dall'altro si mira a ridurre gli ingenti costi derivati dall'utilizzo dei servizi sanitari [TAYLOR09, LORIG06]. Come si evidenzia in alcuni studi [WARSCH13, HANMER16, LEADLE12, GASRIC12], l'impatto delle malattie croniche sulle spese della Sanità è sostanziale sia nell'Unione Europea che negli Stati Uniti, dove queste patologie sono la principale causa di invalidità e di morte [CDCP13]. Inoltre con l'allarmante aumento dell'obesità nella popolazione mondiale e con la crescita del numero degli over 60 fino a quasi due miliardi

¹Una malattia cronica è una patologia che presenta sintomi costanti nel tempo ed i cui effetti ormai si sono stabilizzati portando solo lievi miglioramenti e nessuna cura risolutiva. Esistono molti tipi di malattie croniche ad esempio: diabete (tipo 1 e 2), broncopneumopatia cronica ostruttiva, lupus eritematoso sistemico, pancreatite cronica, polmonite eosinofila cronica, asma, aterosclerosi, etc. [MLTTCRNC]

entro il 2050, la presenza delle malattie croniche aumenterà insieme con il loro costo economico che attualmente occupa il 46% delle spese sanitarie globali [MITCH11]. In questo scenario la pratica del SM viene vista come una possibile soluzione risultando meno costosa dei metodi di cura tradizionali e in alcuni casi più efficace [BOLOHOG02, LORETAL01, SIMI10].

2.1.4 Metodi di apprendimento

Per avere dei risultati nella pratica del SM occorre che il paziente segua determinate linee guida e quindi capisca come comportarsi per gestire le sue condizioni. Esistono diversi metodi per favorire questo processo di apprendimento: utilizzare libri o contenuti video forniti dai professionisti sanitari, in cui vengono descritte informazioni sul trattamento della condizione, sull'utilizzo dei farmaci e sulla gestione dei sintomi; partecipare a sedute terapeutiche per gestire individualmente lo stress, le situazioni di panico e la depressione; iscriversi a programmi educativi sulle corrette abitudini alimentari e sull'importanza dell'attività fisica [JBARL02]. In [BOWAGR02] viene descritto invece un approccio alternativo ai metodi precedenti che prevede l'utilizzo dei dispositivi mobili e dalla rete Internet per consentire l'assistenza *online* del paziente. Queste tecnologie possono permettere al paziente di imparare a gestire la sua condizione cronica avendo a disposizione in qualsiasi momento una moltitudine di informazioni e avendo la possibilità di interagire direttamente con i professionisti sanitari per ricevere supporto. In [RIETAL09] sono illustrati alcuni esempi di online SM tra cui supporto nel rispetto dell'assunzione dei farmaci prescritti, nel controllo dei sintomi e negli aggiustamenti dello stile di vita (restrizioni nel consumo di alcolici, smettere di fumare, accorgimenti nella dieta, attività fisica, perdita di peso, riposo notturno corretto etc.).

2.1.5 Esempio di un servizio di Self-Management in un programma di mHealth

In [AZTP14] si parla dell'implementazione di un programma di *mHealth* basato su un servizio di monitoraggio IVR² settimanale che funge da supporto al SM per pazienti anziani affetti da diabete di tipo 2; in particolare il sistema rivela i livelli anormali di glicemia e pressione sanguigna. Fra gli obiettivi principali del programma si identificano: controllare i sintomi dei pazienti e le problematiche del SM; fornire assistenza ai pazienti con messaggi personalizzati sul SM del diabete e su ricerche mediche di supporto; inviare un rapporto delle chiamate tramite e-mail all'assistente sanitario scelto dal paziente; infine notificare ai medici, attraverso aggiornamenti via fax, eventuali problemi di salute del paziente. Dallo studio pratico sui pazienti emerge un gradimento generale per questo tipo di servizio che, visto i costi, può essere offerto dalla maggior parte dei sistemi sanitari.

2.2 Approcci Computazionali

Nella sezione precedente è stata evidenziata l'importanza che può avere il SM nell'assistenza sanitaria odierna e futura; le tecnologie mobili possono risultare d'aiuto anche in quest'ambito consentendo un'assistenza distribuita e su larga-scala. Di seguito viene fornita una panoramica dei vari approcci computazionali presenti in letteratura.

2.2.1 Raccolta e Gestione Dati

In [GEOSTA15] viene effettuata una valutazione sull'usabilità di uno strumento commerciale di supporto al SM per il diabete, evidenziando le problematiche riscontrate dai pazienti. Questo sistema è composto da un'ap-

²Interactive Voice Response (IVR) è un servizio di chiamate in cui una persona risponde a domande telefoniche registrate utilizzando la tastiera del telefono; il funzionamento del centralino viene gestito da un sistema informatico.

plicazione per un telefono cellulare e da un Web Service³. Da un lato i pazienti inviano al sistema delle informazioni (come ad esempio il valore di glucosio nel sangue la mattina) tramite messaggio di testo con il loro dispositivo. Dall'altro accendendo al portale web del Web Service, possono: visualizzare le letture di glucosio o di valori della pressione sanguigna; vedere i livelli di aderenza ai farmaci; controllare i progressi negli esercizi fisici e nel raggiungimento del peso forma; infine visualizzare la programmazione delle visite mediche. Inoltre i pazienti ricevono dal sistema delle risposte personalizzate per monitorare lo stato di avanzamento della loro malattia, in base all'andamento dei parametri fisiologici e ambientali inviati.

In [SHIETAL15] viene presentato un approccio sistematico alla progettazione e allo sviluppo di un'applicazione per il SM del diabete. La metodologia descritta permette di valutare se l'*App* risulta clinicamente rilevante; è basata sul modello *Knowledge to Action* ([KAST10]), utilizzato per rendere alcune informazioni sul diabete meglio comprensibili ai pazienti, e sul *framework* del *Medical Research Council* ([CDMETAL08]), utilizzato per supportare rigorosamente la fase di progettazione. L'applicazione risultante, chiamata *bant II*, permette di: facilitare l'auto-monitoraggio della glicemia (attraverso un dispositivo *wireless Bluetooth* che carica le letture di glucosio nel sangue negli smartphone dei pazienti), dell'attività fisica, della dieta e del peso; identificare modelli glicemici in relazione allo stile di vita; incentivare il processo decisionale del SM. Per garantire l'archiviazione sicura dei dati clinici raccolti, l'*App* è stata integrata con *TELUS Health Space (Microsoft Health Vault)*, un repository online di dati sanitari personali che consente anche la condivisione di dati con operatori e assistenti sanitari. L'*App bant II* ha il potenziale per affrontare le lacune nella gestione clinica dei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

In [PACHKI16] viene proposta un'applicazione *Android-based*, chiama-

³un Web Service, o servizio web, è un sistema software progettato per supportare l'interoperabilità tra diversi elaboratori su di una medesima rete ovvero in un contesto distribuito [WSA].

ta *Self-Management mobile Personal Health Record (SmPHR)*, che permette di gestire i segnali vitali di pazienti affetti da malattie croniche attraverso l'uso di dispositivi personali di salute e di smartphone. L'*App* garantisce l'interoperabilità con i protocolli standard, secondo le linee guida della *Continua Health Alliance (CHA)* [CNTN], consentendo di trasmettere le informazioni sanitarie tra i vari dispositivi ed un *Personal Health Record System (PHRS)*[KICHLE11] per un continuo SM della patologia cronica.

2.2.2 Elaborazione Dati

Machine Learning

Machine learning è il termine usato per indicare una delle aree fondamentali dell'intelligenza artificiale; in particolare riguarda quelle tecniche e quegli algoritmi che migliorano automaticamente attraverso l'apprendimento. Questi metodi (tra cui reti neurali, alberi decisionali, *Support Vector Machine*, reti Bayesiane [BSHP06], algoritmi genetici) vengono ampiamente utilizzati per la modellazione predittiva [STRB09] e possono ottenere un'accuratezza maggiore rispetto ai tradizionali metodi statistici [AXVO03, KUJO13, ADYM14]. In letteratura sono presenti alcuni studi in cui vengono applicate tecniche di *Machine learning* per aiutare il paziente affetto da patologie croniche.

In [BSD15] viene presentato *M4CVD (Mobile Machine Learning Model for Monitoring Cardiovascular Disease)*, un sistema progettato specificamente per i dispositivi mobili che facilita il monitoraggio delle malattie cardiovascolari. Il sistema utilizza sensori indossabili per raccogliere i dati fisiologici del paziente e li contestualizza con altri dati provenienti da database clinici. Invece di trasferire i dati grezzi direttamente agli operatori sanitari, il sistema esegue analisi sul dispositivo locale classificando il paziente come a rischio o non a rischio di malattia cardiovascolare attraverso una tecnica di *SVM (Support Vector Machine)*. I risultati di un esperimento nello studio mostrano che il livello di accuratezza nella classificazione dei pazienti di *M4CVD* si aggira sul 90,5%.

In [VLCK14] si parla dello sviluppo di un sistema che offre una suite di servizi web di supporto decisionale per la diagnosi e la valutazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva⁴ (BPCO). I processi di implementazione e di sviluppo sono basati su un approccio in letteratura ([GMZCB14]) che prevede: l'identificazione delle caratteristiche della malattia; la generazione di un modello e la validazione statistica; infine l'applicazione e la verifica dei modelli predittivi nello scenario clinico. In particolare a livello computazionale si utilizzano: *reti Bayesiane* per descrivere le relazioni causali tra le malattie e sintomi con probabilità condizionali; tecniche statistiche e di *Machine learning* per l'apprendimento e il *training* su vasti *dataset* di dati clinici. Questo sistema è stato in grado di formulare raccomandazioni con un alto grado di precisione nella diagnosi di casi di BPCO (accuratezza complessiva del 92%).

In [HIDALGO13] viene presentato un sistema web multi-platform⁵, chiamato *glUCModel*[GCMDL], per migliorare la comunicazione e l'interazione tra pazienti e medici nel SM del diabete. Attraverso un'applicazione web, i pazienti possono caricare i propri dati personali sanitari che vengono memorizzati in un database centralizzato; in questo modo i medici possono consultare queste informazioni. *glUCModel* presenta anche tre novità nella gestione della malattia: valuta i dati dei pazienti disponibili sul database e genera raccomandazioni confrontando i dati con quelli di casi di pazienti con la stessa patologia inseriti precedentemente con il supporto di medici esperti; permette ai pazienti di seguire un corso di e-learning con i vari aspetti medici del diabete; infine genera modelli predittivi per stimare il glucosio del paziente. Questa tecnica di modellazione è basata sulla GE⁶ e consente di

⁴La broncopneumopatia cronica ostruttiva è un'affezione cronica polmonare caratterizzata da una ostruzione bronchiale, con limitazione del flusso aereo solo parzialmente o per nulla reversibile, lentamente progressiva, causata da un'inflammatione cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare [BPCO].

⁵Un sistema in cui il layer web permette l'accesso degli utenti da qualsiasi dispositivo connesso a Internet, come computer desktop, tablet o telefoni cellulari.

⁶Grammatical Evolution (GE) [ONERYA01, ONERYA03] è una forma di grammatica basata sulla Programmazione Genetica (GP). Gli individui sono rappresentati con

produrre il valore atteso di glucosio del paziente sulla base dei dati ottenuti in un dato periodo con *glUCModel* (insulina, carboidrati, attività fisica). Negli appositi store online sono presenti le versioni per Android e iOS ed è prevista la valutazione in due ospedali spagnoli *Hospital Virgen de la Salud* (Toledo) e *Hospital Universitario Príncipe de Asturias* (Alcalá de Henares).

Simulazione e Modellazione

A livello computazionale con il termine simulazione si intende l'imitazione del funzionamento nel tempo di un processo o sistema del mondo reale [BNKS99]. In altre parole si studia, solitamente attraverso strumenti di calcolo, la dinamica evoluzione di un modello che è l'astrazione di una situazione reale [PRS01]. Le metodologie più utilizzate sono:

- *System Dynamics*, un approccio alla comprensione del comportamento non lineare di sistemi complessi, dove lo spazio e il tempo possono essere compressi e rallentati in modo da poter sperimentare gli effetti collaterali a lungo termine ed individuare le strutture di progettazione e le strategie di maggior successo [STRM01, SDEP];
- *Discrete Event*, un approccio in cui il funzionamento di un sistema viene modellato come una sequenza discreta di eventi che si verificano in un particolare istante di tempo e segnano un cambiamento di stato del sistema [BCK08];
- *Agent Based modeling*, un approccio alla modellazione decentralizzato basato sui comportamenti e le interazioni in un determinato ambiente di entità attive ed autonome chiamate agenti [HLBN12, BNB02].

cromosomi interi che vengono decodificati seguendo le regole della grammatica ed ogni cromosoma rappresenta non solo il genotipo, ma anche il fenotipo di un dato individuo. Tale rappresentazione permette l'utilizzo degli operatori classici degli Algoritmi Genetici (selezione, crossover e mutazione) consentendo di applicare a GE una regressione simbolica per modellare qualsiasi malattia cronica.

In ambito del SM, queste metodologie computazionali possono essere utilizzate per i seguenti scopi:

1. individuare il trattamento più idoneo nella cura di un paziente stimando le conseguenze degli interventi nella terapia personalizzata attraverso previsioni dell'effetto di tali cure sull'individuo [SBF12];
2. simulare le diverse funzioni del corpo umano realizzando modelli a diversi livelli (subcellulare, tessuto, organo e sistema di organi) per osservare separatamente o in modo integrato il comportamento di ciascuna rete fisiologica [HRTMG14];
3. affrontare i diversi problemi di un sistema di cura che sono troppo complessi per consentire una soluzione analitica (per esempio cercare una soluzione sostenibile per servizi di assistenza sanitaria, bilanciando le tempistiche di cura, l'efficacia e l'efficienza delle terapie e riducendo le spese sanitarie sempre tenendo conto dei vincoli e delle risorse a disposizione [MRSH15]).

Sebbene i metodi di modellazione e simulazione dinamica siano ampiamente utilizzati in ambito industriale e di business per studiare i processi e migliorare l'efficacia e l'efficienza, sono ancora relativamente nuovi in applicazioni sanitarie [STRM01]. Di seguito vengono presentati alcuni studi in letteratura che riguardano l'applicazione di queste metodologie.

In [HRTMG14] viene presentato un ambiente di simulazione nell'ambito del progetto *Synergy-COPD* [SNRGCPD]. In particolare il sistema si concentra su pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e mira a supportare i medici ed i ricercatori nella comprensione dei meccanismi interni del corpo umano attraverso l'utilizzo di modelli fisiologici (scopo 1 e 2). Questo strumento è costituito da due moduli principali: un ambiente di visualizzazione grafica, ovvero un'interfaccia web tramite la quale l'utente può interagire con i modelli, scegliendo quale eseguire nella simulazione e opzionalmente cambiando una serie di parametri, e successivamente visualizzare e scaricare i valori ottenuti dalla simulazione del modello; un sistema

di gestione per controllare il corretto funzionamento dell'ambiente di simulazione e per sostenere il flusso di dati tra i diversi moduli. I tre modelli utilizzati nella simulazione, selezionati sulla base della patologia in studio, sono stati sviluppati secondo l'approccio *System Dynamics*: due deterministici, basati su equazioni differenziali lineari, ed uno probabilistico, basato sulla teoria della probabilità. Il primo modello, chiamato *M6 Oxygen Transport*, descrive il trasporto dell'ossigeno dall'aria al mitocondrio simulando le funzionalità di polmoni e muscoli anche in stati di BPCO. Il secondo modello, chiamato *M7 Cell bioenergetics, mitochondrial respiration and ROS generation*, descrive i livelli di ossigenazione mitocondriali in casi sia di carenza (ipossia) che di presenza eccessiva di ossigeno (iperossia) nell'organismo. Il terzo è essenzialmente un modello predittivo per esplorare le basi molecolari della degenerazione muscolare nella BPCO attraverso l'integrazione di diversi dati del paziente, come i livelli di citochine nel sangue e l'espressione genica muscolare.

In [CHRFMN10] si parla della modellazione e simulazione, attraverso l'approccio *Agent Based modeling*, della popolazione del Québec, una provincia del Canada, affetta dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), evidenziando le dinamiche nella relativa rete di assistenza sanitaria (scopo 3). I pazienti, gli operatori sanitari, i servizi e centri di assistenza vengono modellati come una società di agenti con differenti compiti da svolgere. Per esempio l'agente paziente, quando è possibile, può fare autogestione della propria malattia oppure decidere se richiedere assistenza sanitaria. La simulazione dell'evoluzione di un sistema così complesso e con così tante variabili in gioco, è resa possibile dalla ricchezza del paradigma ad agenti poiché permette di studiare i macro fenomeni emergenti attraverso la definizione di micro livelli del sistema che sono modellati come un insieme di entità interagenti [MNOM1516].

In [CHRFMN10] viene presentato *COMMODITY₁₂* [CMMDT12] (*Continuous Multi-parametric and Multi-layered analysis Of Diabetes TYpe 1 & 2*), un sistema di assistenza sanitaria intelligente che fornisce strumenti per

il self-management ai pazienti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2 (scopo 1 e 3). In questo sistema vengono utilizzati dei dispositivi mobili per raccogliere e monitorare i dati fisiologici del paziente, quali l'attività fisica ed i parametri vitali. Questi dati vengono interpretati da agenti intelligenti che utilizzano le conoscenze biomediche degli esperti della malattia per derivare importanti relazioni di causa-effetto sullo stato di salute della persona. Queste relazioni sono poi presentate sotto forma di feedback attivo al paziente direttamente dal dispositivo, o tramite la consulenza degli operatori sanitari che li assistono nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione della vita. Questi agenti-assistenti personali sono composti da due componenti software: un *body*, per carpire i cambiamenti nell'ambiente attraverso dei sensori, e una *mind*, che controlla il *knowledge* dell'agente e le sue azioni in base ai segnali mandati dal body. In particolare il *knowledge* dell'agente è composto da: dati statici quali informazioni personali del paziente e dati relativi alla malattia; dati dinamici che vengono aggiornati per la percezione dell'agente, inseriti dall'utente o inviati da laboratori sanitari. Fra gli obiettivi del progetto *COMMODITY*₁₂ si evidenziano: il miglioramento della gestione dei dati medici multi-parametrici per la cura quotidiana del diabete; la prevenzione e la gestione della coesistenza di più patologie diverse in uno stesso individuo; il perfezionamento dell'interpretazione dello stato di salute del paziente da parte degli operatori sanitari, attraverso il coordinamento della cura; la riduzione del tasso di ospedalizzazione, sia per il diabete e che per patologie cardiovascolari; l'ottimizzazione del processo di cura in caso di emergenza grazie a funzionalità di allarme.

In [PRETAL10] si parla della modellazione e simulazione, attraverso l'approccio *Agent Based modeling*, dell'interazione tra paziente diabetico e medico in ambienti sanitari per dimostrare che il self-monitoring e gli aggiustamenti nello stile di vita possono ridurre i costi di cura e portare miglioramenti nelle condizioni cliniche del diabetico (scopo 1 e 3). Nel modello descritto sono presenti due tipologie di agenti: *Patient Agent*, che rappresenta un paziente diabetico umano oppure un gruppo di pazienti diabetici con stili

di vita simili; *Physician Agent*, che rappresenta un diabetologo ovvero un medico con le competenze necessarie per valutare la salute di un paziente diabetico. Il *Patient Agent* comprende tutti gli attributi essenziali della vita umana che possono influenzare il diabete, come le abitudini alimentari e il livello di attività fisica, ed integra inoltre fattori comportamentali come la volontà di rispettare il piano di trattamento prescritto dal medico e l'impegno messo nell'auto-monitoraggio della glicemia. Per modellare la malattia viene utilizzato un modello matematico per il SM del diabete di tipo 2 ([WU05]) che stabilisce il livello di glucosio nel sangue in funzione del tempo sulla base dell'assunzione di cibo e farmaci e in relazione all'intensità dell'attività fisica del paziente. Il *Physician Agent* fornisce piani di trattamento, basati sulle condizioni del paziente, che prevedono un'ampia gamma di raccomandazioni che vanno dalla riduzione del cibo assunto durante la colazione all'aumento del livello di attività fisica alla sera. Inoltre se il paziente non è in grado di controllare il livello di glucosio nel sangue da solo a casa, può decidere di ricoverarlo. Il modello proposto simula vari tipi di scenari tenendo traccia del costo dei vari servizi richiesti durante il trattamento dei pazienti diabeti. Questi servizi comprendono: la disponibilità del medico; l'utilizzo di apparecchiature di monitoraggio del glucosio nel sangue; la disponibilità di posti letto negli ospedali; l'utilizzo di altri dispositivi medici nel caso in cui il paziente venga ricoverato in ospedale.

2.2.3 Approcci ibridi

Big Data

Big data è il termine usato per descrivere una raccolta di dati così estesa in termini di volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie e metodi analitici specifici per l'estrazione di valore [DGG15]. In particolare questi dati provengono da fonti eterogenee e possono essere sia dati strutturati, proveniente da database, e sia dati non strutturati, come immagini, file, email, metadati ed informazioni ricavate dai siti *Social Network* o dalle pagine Web.

Molteplici fattori hanno frenato l'utilizzo dei *Big Data* in ambito sanitario: questioni legate alla privacy dei dati dei pazienti; i costi dovuti dell'aggiunta di funzioni analitiche ai sistemi informatici sanitari esistenti; infine l'opposizione alla condivisione di informazioni mediche sensibili [OCON13]. Tuttavia oggi il numero di professionisti sanitari che hanno individuato opportunità legate ai *Big Data* è in aumento [HAETAL14]. In particolare sono state determinate tre aree a cui possono portare benefici: prevenzione di malattie, identificazione di un quadro più completo e preciso delle malattie e dei comportamenti dei pazienti ed aumento dell'efficacia dell'assistenza sanitaria [BHHA13]. Questi aspetti sono centrali nell'ambito del SM in quanto i pazienti possono ottenere vantaggi dal reporting e dal monitoraggio dei loro dati medici, aumentando la conoscenza della loro malattia. Inoltre possono paragonare i dati da loro prodotti con quelli ottenuti da altre persone nella stessa condizione clinica, evidenziando eventuali modifiche da apportare nella gestione della propria patologia [BRWI10]. Un esempio di in [FRMA08] si parla di *PatientsLikeMe* [PLM], una community online costruita per sostenere lo scambio di informazioni tra i pazienti con la stessa patologia. Il sito, oltre a fornire le tipiche funzionalità di *Social Network*, permette al paziente di: tenere traccia della propria malattia attraverso tabelle e grafici; aiutare la ricerca medica condividendo in forma anonima le informazioni sanitarie; confrontare i trattamenti, i sintomi e le esperienze con altri individui con la stessa condizione clinica; dare e ottenere supporto per migliorare la qualità della vita anche degli utenti.

Capitolo 3

Simulazione di Self-Management di malattie croniche

In questo terzo capitolo vengono illustrate le principali scelte adottate per raggiungere l'obiettivo di questa tesi ovvero dimostrare l'efficienza e l'efficacia che possono avere gli approcci computazionali di modellazione e simulazione nel processo di Self-Management del paziente. Nella Sezione 3.1 vengono descritte le motivazioni principali che hanno portato alla scelta di queste metodologie. Nella Sezione 3.2 si parla in specifico dell'approccio di modellazione adottato (*Agent Based modeling*). Infine nella Sezione 3.3 viene descritta la piattaforma di simulazione software scelta per implementare il modello (*MASON*).

3.1 Le motivazioni

Sebbene gli approcci computazionali di modellazione e simulazione risultino innovativi nell'ambito del Self-management sanitario (come dimostrato dalle ricerche in letteratura presenti nella Sottosezione 2.2.2), si è deciso di sperimentare questi approcci per le seguenti motivazioni:

- la possibilità di simulare virtualmente, senza la necessità di costose risorse e numerosi esperimenti in laboratorio, trattamenti di cura per il paziente stimando le conseguenze degli interventi nella terapia;
- la possibilità di controllare i parametri del sistema stimando quelli ottimali per l'esito dei trattamenti;
- la possibilità di effettuare previsioni in poco tempo di trattamenti a lungo termine sul paziente;
- la possibilità di consultare i risultati in maniere dinamica direttamente sullo schermo di un computer;
- la possibilità di identificare approcci innovativi di cura e comprendere fenomeni simulando le diverse funzioni del corpo umano del paziente attraverso la realizzazione di modelli fisiologici a diversi livelli (subcellulare, tessuto, organo e sistema di organi);
- la possibilità di osservare separatamente o in modo integrato il comportamento di ciascuna rete fisiologica in presenza di patologie dando quindi feedback al paziente.

3.2 Agent Based modeling

Si parla di *Agent Based modeling* (ABM) quando l'evoluzione del sistema viene determinata dalle azioni, dalle percezioni e dalle interazioni di entità (chiamate agenti) attive, in grado di prendere decisioni autonome, in un determinato ambiente¹. In Figura 3.1 viene rappresentato un ipotetico ABM.

Questa metodologia di modellazione permette di descrivere in modo naturale un sistema attraverso un approccio *bottom-up*: partendo dal livello più basso del sistema vengono definite le sue unità costituenti per poi risalire

¹In un ABM, l'ambiente (in inglese *environment*) è uno spazio ben definito dove gli agenti possono muoversi, interagire fra loro o con l'ambiente e compiere azioni

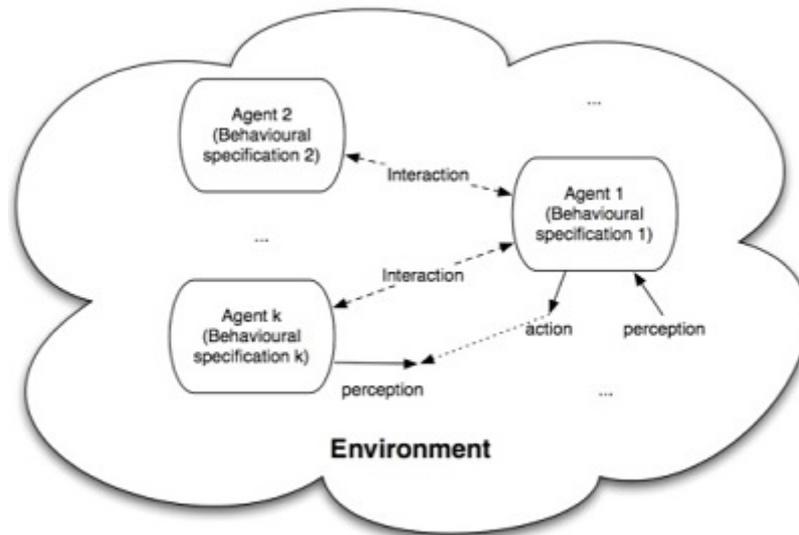


Figura 3.1: Rappresentazione di un ABM (Fonte: [VZZR09])

fino ai livelli più alti, in modo da catturare e spiegare allo stesso tempo i macro fenomeni emergenti. Questi fenomeni sono spesso imprevedibili e poco intuitivi anche perchè vengono generati quando:

- i comportamenti individuali degli agenti non sono lineari, in quanto condizionati da soglie o regole decisionali;
- i comportamenti individuali degli agenti sono correlati al tempo o sono soggetti all'adattamento e all'autoapprendimento;
- vengono generati effetti a catena dalle interazioni eterogenee degli agenti.

Inoltre fra i vantaggi di un ABM si evidenziano l'aspetto della flessibilità, in quanto si possono aggiungere o rimuovere dinamicamente gli agenti, e la possibilità di modellare liberamente i comportamenti e le interazioni di ciascun agente.

3.2.1 Gli Agenti

In un ABM un agente è un'entità caratterizzata da diverse proprietà:

- spazialità in quanto l'agente assume una collocazione nell'ambiente che può essere soggetta a variazioni oppure essere una condizione invariante che lo caratterizza;
- mobilità in quanto un agente può muoversi nell'ambiente o avere interazioni con agenti vicini;
- autonomia in quanto un agente è in grado di prendere decisioni ed effettuare azioni;
- dinamicità in quanto un agente può in alcuni casi adattarsi modificando le regole del proprio comportamento in base a stimoli esterni;
- eterogeneità in quanto un agente può modellare oggetti del mondo reale indipendentemente dalle loro caratteristiche.

3.2.2 La scelta di un ABM Simulation

Un ABM Simulation (ABMS) è l'esecuzione di un programma, realizzato implementando un ABM attraverso linguaggi di programmazione o appositi strumenti informatici, su un elaboratore digitale; essendo questo supporto uno strumento discreto, in quanto possiede un *clock* interno che scandisce le tempistiche in modo ben definito ma non continuo, ogni parametro o concetto temporale nella simulazione assume tale valenza. Quindi, grazie alla discretizzazione temporale, in un AMBS viene osservato un certo grado di sincronizzazione fra gli agenti che decidono il loro comportamento ad istanti di tempo ben definito: in un determinato istante temporale il sistema si trova in un solo stato con le rispettive configurazioni delle variabili interne. Inoltre, grazie agli scheduler messi a disposizione dalla maggior parte dei software di simulazione, è possibile generare fenomeni asincroni, in modo da avere eventi a certi istanti del tempo indipendenti dal comportamento degli agenti.

In un ABMS possono essere osservate differenti dinamiche del sistema: il comportamento e l'interazione di un singolo agente con l'ambiente; le proprietà globali del sistema condizionate dalle interazioni fra gli agenti e degli agenti con l'ambiente; la formazioni di strutture più o meno complesse dovute allo spostamento spaziale degli agenti.

3.3 MASON come piattaforma di simulazione

Nel prossimo capitolo viene illustrato in dettaglio un caso di studio applicato al metodo appena descritto. Per lo sviluppo del modello ad Agenti viene scelta come piattaforma di simulazione MASON (*Multi-Agent Simulator Of Neighborhoods*) ([MASON]) sviluppato dalla collaborazione fra *Evolutionary Computation Laboratory* ([ECLAB]) e *GMU Center for Social Complexity* ([CSCGMU]) della *George Mason University*.

MASON è un ambiente di simulazione multi-agente sviluppato in Java e caratterizzato da semplicità, velocità di esecuzione, portabilità e ridotte dimensioni. Si distingue dalla maggior parte dei simulatori perché è pensato per eseguire processi che coinvolgono un gran numero di simulazioni.

A livello architetturale (Figura 3.2), MASON è suddiviso in due parti: *model*, la vera e propria simulazione, e *visualization*, l'ambiente grafico. Tranne quando si decide di mostrare oggetti del modello, *model* e *visualization* sono del tutto separati. Quindi *model* può essere eseguito potendo aggiungere o rimuovere diversi tipi di *visualization* in qualsiasi momento. Inoltre i modelli di MASON sono completamente serializzabili su disco; infatti è possibile creare dei file con dei punti di arresto (*checkpoint*) da cui si può riavviare la simulazione con le stesse dinamiche anche su macchine e sistemi operativi differenti.

Model Nella sua implementazione in Java, il modello in MASON è interamente incapsulato nella classe *sim.engine.SimState*. Questa classe contiene

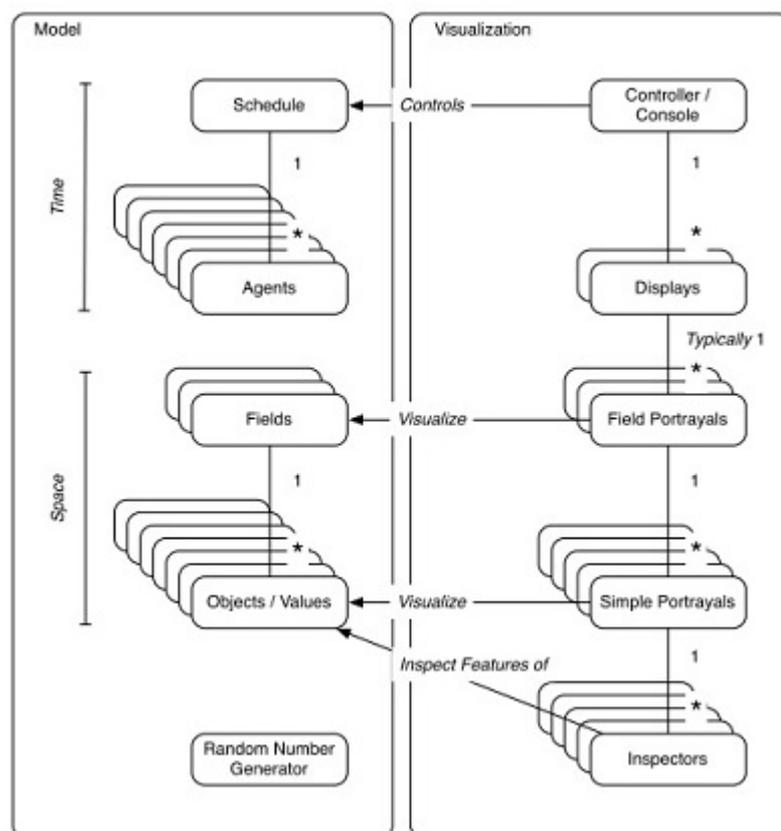


Figura 3.2: Layout architettonico di MASON (Fonte: [SNMSN15])

uno schedule a eventi discreti grazie al quale è possibile stabilire un ordinamento temporale per l'esecuzione futura degli agenti. Inoltre il modello fornisce una serie di *fields*, ovvero delle strutture dati per rappresentare l'ambiente (tra cui reti, spazi continui e griglie), e un generatore di numeri casuali di alta qualità, basato sull'algoritmo di *Mersenne Twister* [MRSTWS].

Visualization MASON fornisce strumenti per la visualizzazione dei modelli, sia in 2D che in 3D, incapsulati nella classe *asim.display.GUIState*. Questa classe contiene l'oggetto *controller*, rappresentato da una finestra chiamata *console* (Figura 3.3), che ha il compito di avviare, stoppare e manipolare lo schedule del modello e quello di gestire un certo numero di finestre,

chiamate *display* (Figura 3.3), per la visualizzazione in 2D o 3D degli elementi della simulazione. Infine selezionando un elemento della simulazione nel *display*, è possibile creare un *inspector* per fornire un'ulteriore ispezione dei dettagli del modello.

Utilities MASON ha svariate *utilities* per supportare la progettazione del modello tra cui: distribuzioni di numeri casuali; varie collezioni di oggetti tra cui oggetti per ispezionare le proprietà dei *Java Bean*; domini spaziali; una serie di *widget* per la GUI; infine strumenti per la generazione di filmati, immagini e grafici.

Le informazioni riportate in questa sezione sono tratte da [SNMSN15].

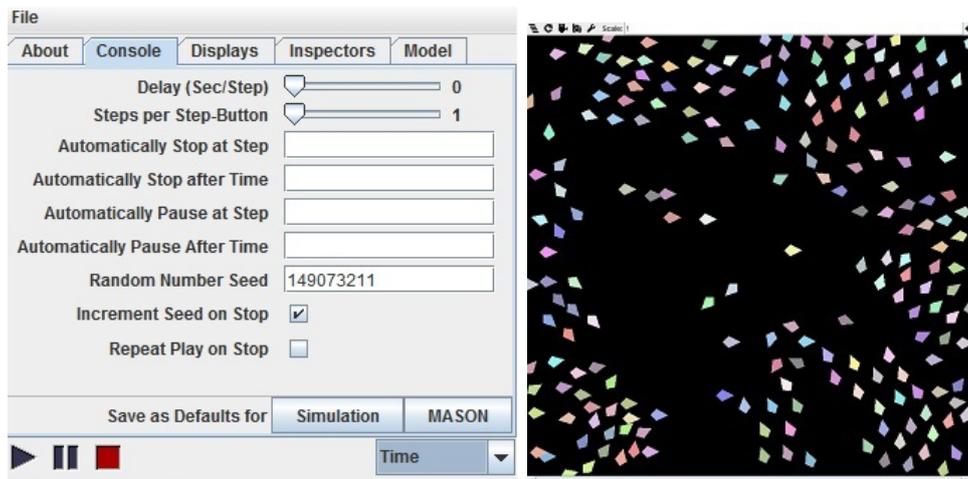


Figura 3.3: Esempio di console e display di MASON

Capitolo 4

Caso di studio

In questo quarto capitolo viene illustrato il caso di studio affrontato in questa tesi. ovvero lo sviluppo e l'implementazione di un modello computazionale Agent-Based nell'ambito del Self-Management di malattie croniche in un sistema di *mobile Health*. il Self-management di un paziente affetto da diabete mellito di tipo 1. Nella Sezione 4.1 vengono descritti gli aspetti principali del diabete, la malattia cronica presa in esame, spiegando anche le dinamiche fisiologiche caratteristiche. Nella Sezione 4.2 viene analizzato il problema e formulato un apposito modello computazionale Agent-Based per il Self-Management della patologia. Nella sezione 4.3 viene descritta l'implementazione del modello sulla piattaforma di simulazione adottata (MASON). Infine nella sezione 4.4 vengono illustrati i risultati ottenuti dalle simulazioni effettuate.

4.1 Il Diabete

4.1.1 Origine del termine

Il termine *diabete* deriva dal verbo greco *diabainein* che significa “attraversare” (*dià*: attraverso; *baino*: vado) [BRBC99]. Fu coniato da *Areteo di Cappadocia* (81 - 133 d.C.), alludendo al sintomo più appariscente di questa patologia ovvero l'eccessiva produzione di urina [RST91]. Successivamente

in epoca medioevale, il termine assunse la locuzione latina di *diabètés*. Nel 1675 l'inglese Thomas Willis aggiunse il suffisso *mellito* (dal latino *mel*: miele, dolce) per indicare la dolcezza del sangue e delle urine dei pazienti diabetici. Questa caratteristica peraltro era conosciuta da lungo tempo da Indiani ([AH02]), Greci, Cinesi e Egiziani. In Giappone la malattia venne chiamata *Shoukachi*, letteralmente “malattia della sete”, fino al XVIII secolo [KSK94].

4.1.2 Definizione

Il diabete mellito è «un disordine metabolico ad eziologia multipla caratterizzato da una iperglicemia cronica con disturbi del metabolismo dei carboidrati, lipidi e proteine, conseguente ad una alterazione della secrezione o dell'azione dell'insulina» [SNT].

In particolare l'*iperglicemia* definisce una quantità eccessiva di glucosio nel flusso sanguigno causata da un difetto nella produzione e/o nell'azione dell'insulina, o più raramente da un eccesso di glucagone. Questa situazione induce una serie di complicanze sistemiche che interessano diversi organi (occhi, reni, sistema cardiovascolare e sistema nervoso) [SNT].

4.1.3 Il metabolismo del glucosio

Per comprendere meglio le dinamiche di questa patologia occorre descrivere come il corpo umano metabolizza il **glucosio**, ovvero la più importante fonte di energia per le cellule del nostro organismo; questa fonte, oltre ad essere utilizzata, viene anche immagazzinata in riserve energetiche glucidiche, dette **glicogeno**. Le riserve di glicogeno nell'uomo si trovano prevalentemente nel fegato e nel muscolo scheletrico, ma anche in altri tessuti, tra cui cuore, reni, e tessuto adiposo.

Dopo il processo digestivo degli alimenti (in cui l'**intestino tenue** consente l'assorbimento del glucosio trasformato dal cibo), il glucosio viene immesso nel sistema circolatorio per essere trasportato all'interno delle cellule, che lo

utilizzano o lo immagazzinano.

Per regolamentare la concentrazione di glucosio nel sangue (**glicemia**), il corpo umano utilizza due ormoni: l'**insulina**, che ha il compito di abbassare tale concentrazione, e il **glucagone**, che il compito di alzarla. In particolare:

- l'insulina viene prodotta dalle **cellule β** del pancreas (illustrato in Figura 4.1)) in risposta all'innalzamento della glicemia (illustrato in Figura 4.2)) e ha il compito di regolare l'ingresso del glucosio dal sangue alle cellule (principalmente nelle cellule muscolari e adipose);
- il glucagone viene prodotto dalle **cellule α** del pancreas (illustrato in Figura 4.1)) in risposta dell'abbassamento della glicemia (causato da digiuno, attività fisica intensa, situazioni di stress) e ha il compito di favorire nel **fegato** la degradazione del glicogeno (glicogenolisi) e il successivo rilascio di glucosio nel sangue.



Figura 4.1: Rappresentazione del pancreas umano (Fonte: [MDSCP])

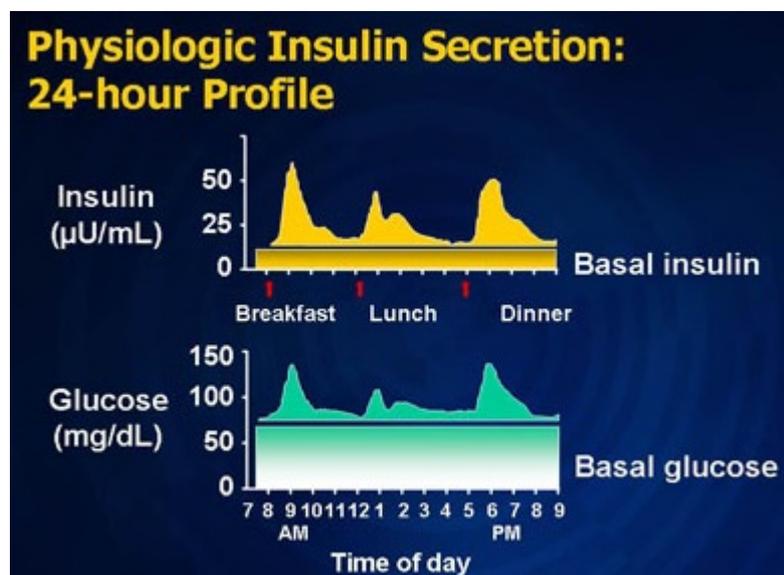


Figura 4.2: Secrezione fisiologica di Insulina nelle 24 ore (Fonte: [PRDT])

4.1.4 Classificazione del diabete mellito

Attualmente il diabete mellito viene classificato in:

- **Diabete di Tipo 1** caratterizzato dalla distruzione delle cellule β del pancreas che comporta una profonda carenza insulinica;
- **Diabete di Tipo 2** caratterizzato da glicemia alta in un contesto di insulino-resistenza (difetto di azione dell'insulina) e insulino-deficienza relativa [KFACR05].

Esistono anche altre forme di diabete mellito tra cui: *Diabete Secondario*, associato malattie endocrine, patologie pancreatiche e assunzione di determinati farmaci; *Diabete Associato*, dovuto a malattie genetiche, come difetti della secrezione o dell'azione dell'insulina, o sindromi genetiche complesse; infine il *Diabete Gestazionale*, una forma di diabete che si manifesta durante la gravidanza e che solitamente si risolve con essa (in casi inferiori al 30% la paziente sviluppa diabete di tipo 2 nel corso della vita) [KFACR05].

Diabete di Tipo 1

Questa forma di diabete colpisce generalmente i giovani di età compresa fra i 20 e i 30 anni con un'incidenza mondiale del 3% [MATHEW07]. Viene detto *diabete insulino-dipendente* in quanto non è possibile vivere senza la somministrazione di insulina; infatti prima del 1921, anno in cui è stata scoperta l'insulina, le persone affette da questo tipo di diabete avevano pochi mesi di vita [DFDM].

Le cause di questa patologia sono: ereditarietà dovuta a familiari diabetici (si ha una probabilità di insorgenza di questa forma di diabete del 5-10% avendo un genitore diabetico e del 23% con entrambi i genitori diabetici [DFDM]); predisposizione genetica all'alterazione delle cellule β del pancreas che non vengono riconosciute come appartenenti all'organismo dal sistema immunitario che provvede ad eliminarle vedendole come estranee e quindi nocive (con l'80% di cellule β perse, un individuo è affetto da questa forma di diabete [JMSN07]); virus (in particolare il morbillo, l'epatite e la parotite) in grado di alterare e danneggiare le cellule β rendendole estranee al sistema immunitario.

Diabete di Tipo 2

Questa forma di diabete colpisce generalmente soggetti con età superiore ai 35 anni con un'incidenza mondiale del 6% nella popolazione adulta [MATHEW07]. Viene detto *diabete non insulino-dipendente* in quanto caratterizzato da glicemia alta in un contesto di insulino-resistenza, scarsa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina, e insulino-deficienza relativa, insufficiente produzione di insulina da parte delle cellule β del pancreas.

Le cause di questa patologia sono: fattori genetici, in quanto circa il 30% dei familiari di primo grado di un paziente affetto da diabete di tipo 2 presenta la malattia [DFDM]; fattori ambientali come l'obesità (le cellule adipose producono varie molecole capaci di indurre insulino-resistenza), la mancanza di attività fisica, la cattiva alimentazione (ricca di acidi grassi saturi anima-

li) e lo stress; un certo numero di farmaci e problemi di salute che possono predisporre un soggetto a questo tipo di diabete [FNBT08].

4.1.5 Criteri diagnostici

In soggetti sani, che hanno una vita regolare e un'alimentazione corretta, generalmente nell'arco della giornata i valori della glicemia si mantengono tra i 60 e i 130 mg/dl. A digiuno, i valori glicemici possono variare dai 70 ai 110 mg/dl; tra 110 e 125 mg/dl si tratta di condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG), una condizione che dovrebbe invitare il soggetto a porre maggior attenzione al suo stile di vita e in particolare alla sua alimentazione. Se la disponibilità di insulina è insufficiente (deficit di insulina) o se le cellule rispondono inadeguatamente ad essa (insulino-resistenza) o se l'insulina prodotta è difettosa, il glucosio non può essere efficacemente utilizzato dal nostro organismo: la conseguenza di ciò è uno stato di carenza di glucosio nei tessuti con elevati valori nel torrente sanguigno. La diagnosi di diabete è certa con un valore di glicemia di almeno 200 mg/dl, rilevato in qualunque momento della giornata o due ore dopo un carico di glucosio, oppure se la glicemia a digiuno supera i 125 mg/dl. Il glucosio compare nelle urine (glicosuria) per valori di glicemia maggiori di 180-200 mg/dl.

4.1.6 Sintomi

Diversi sintomi vengono comunemente riscontrati in un paziente affetto da diabete mellito: poliuria¹ dovuta all'accumulo del glucosio nel sangue che, non potendo più essere trattenuto dai reni, passa nelle urine assieme ad una grande quantità di liquidi; polidipsia² dovuta dal sintomo precedente; polifagia³ paradossa (il paziente mangia molto, ma dimagrisce) dovuta al

¹La poliuria è la formazione ed escrezione di un'eccessiva quantità di urine maggiore di 2 - 2,5 L nelle 24 ore [PLR].

²La polidipsia è uno stato di sete intensa che porta il paziente a ingerire notevoli quantità di liquidi [PLDPS].

³L'iperfagia o polifagia è l'aumento della sensazione di fame o dell'appetito [IPRFG].

fatto che l'organismo non riuscendo ad utilizzare come fonte di energia il glucosio, per via della grave carenza insulinica, utilizza i grassi.

4.1.7 Complicanze

Il diabete mellito porta con sè diverse complicanze per il paziente tra cui:

- *nefropatia diabetica*, una malattia che causa danni ai reni e può portare a un'insufficienza renale terminale [NFRDBT];
- *neuropatia diabetica*, un'alterazione del sistema nervoso periferico che provoca un danno ai nervi in grado di provare sensazioni, come, per esempio quella di dolore⁴ [SCCND];
- *retinopatia diabetica*, una patologia oculare che aumenta di circa venti volte la possibilità di sviluppare danni alla retina e alle altre strutture oculari [SCCND];
- complicanze macrovascolari tra cui la cardiopatia ischemica, la vasculopatia cerebrale e arteriopatia obliterante periferica;
- la *chetoacidosi diabetica*, caratterizzata da valori glicemici elevati (maggiore di 300-400 mg/dl) e causata dalle sostanze acide rilasciate nel sangue dal fegato (durante il processo di trasformazione parziale dei grassi), che fa insorgere disturbi come dolori e crampi addominali, nausea, vomito, respiro frequente e profondo e, nei casi più gravi, stato confusionale e coma [DFDM];
- la *sindrome iperglicemica iperosmolare*, caratterizzata da un'iperglicemia molto elevata (anche maggiore di 600-800 mg/dl) e dalla densità

⁴Per esempio nel caso del *piede diabetico*, il paziente tende a non accorgersi della presenza di tagli, ferite, ustioni, congelamento e quant'altro a livello dei piedi; se a questo viene aggiunta una cattiva circolazione a livello degli arti inferiori (arteriopatia e lesioni vascolari), si comprende facilmente come un piccolo graffio sul piede possa procurare danni esagerati, ulcere sanguinanti che, a lungo andare, possono indurre cancrena [RTNDBT].

del sangue (iperosmolarità) dovuta alla perdita di tantissimi liquidi, che causa quindi disidratazioni nell'organismo fino a portare in casi gravi al coma.

4.1.8 Trattamenti

I pazienti affetti da diabete di tipo 1 devono sottoporsi per tutta la vita alla terapia insulinica e quindi devono tenere costantemente sotto controllo il livello della glicemia. La somministrazione di insulina, derivata da processi di sintetizzazione in laboratorio, viene effettuata prevalentemente con iniezioni nel tessuto sottocutaneo da cui poi si diffonde in tutto l'organismo [DMTP1CRTR].

Nei casi di pazienti affetti da diabete di tipo 2 non ci sono terapie specifiche se non accorgimenti nello stile di vita (da adottare anche nei casi di diabete di tipo 1), come una dieta sana ed equilibrata (povera di grassi e ricca di fibre vegetali) e la pratica costante di esercizio fisico, al fine di riportare il peso del paziente nei limiti del peso forma. Anche in questo caso risulta importante per il paziente monitorare la glicemia ma è possibile eseguire controlli più saltuari (1-2 controlli al giorno) per via di una maggiore stabilità dei valori glicemici rispetto a pazienti affetti da diabete di tipo 1 [DMTP2CRTR].

Trattamenti chirurgici

La chirurgia permette ai paziente affetti da diabete di tipo 1 di effettuare diversi interventi per risolvere i problemi della patologia, come il trapianto del pancreas o il trapianto delle isole pancreatiche, responsabili della produzione delle cellule β . Inoltre ricerche iniziate negli anni 60 hanno condotto alla progettazione di un dispositivo innovativo sottocutaneo, chiamato *pancreas artificiale*, che permette il costante monitoraggio della concentrazione di glucosio nel sangue regolata da rilasci di insulina nella cavità peritoneale da parte di apposite pompe impiantabili. Questa tecnologia, disponibile in

Europa dal febbraio del 2000 [SLM00], permette quindi di emulare il funzionamento delle cellule β anche se la riserva insulinica deve essere ricaricata ogni tre mesi.

Nei casi di pazienti affetti da diabete di tipo 2, viene riscontrata l'efficacia della *chirurgia bariatrica* [PCTL09], ovvero l'insieme di trattamenti chirurgici in grado di determinare una perdita di peso significativa (nel lungo termine) in caso di obesità. Dopo questi interventi i diabetici sono spesso in grado di mantenere i livelli glicemici del sangue nella norma [FRGL09], inoltre la loro mortalità a lungo termine risulta diminuita [SDSR09] e si riscontrano miglioramenti nei fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia e ipertensione). Tra le metodiche utilizzate in questa tipologia di interventi si segnalano il *bypass gastrico*, la diversione biliopancreatica con switch duodenale e la *sleeve gastrectomy*.

4.1.9 Prevenzione

Allo stato attuale non ci sono metodi per prevenire l'insorgenza del diabete di tipo 1; al contrario è possibile prevenire il diabete di tipo 2. Studi come il *Diabetes Prevention Program* ([DPPRG02]) e il *Finnish Diabetes Prevention Study* ([LNETAL03]), infatti, hanno dimostrato che un'alimentazione sana e l'esercizio fisico permettono di ridurre del 58-60% il rischio di diabete per quelle persone che sono considerate predisposte allo sviluppo della malattia [PRSNM].

4.2 Agent Based Model

In questa sezione vengono descritti i vari passi dello sviluppo di un modello agent-based utilizzato per supportare un paziente affetto da diabete mellito di tipo 1. In particolare, avendo scelto di simulare tutto virtualmente, il modello completo (Figura 4.3) risulta composto da:

- un modello ad alto livello, in cui il paziente diabetico inserisce input sul proprio device e attende dei feedback di supporto al self-management della patologia;
- un modello della malattia che riproduce le dinamiche fisiologiche del paziente in base agli input inseriti nel device e fornisce in output dei feedback.

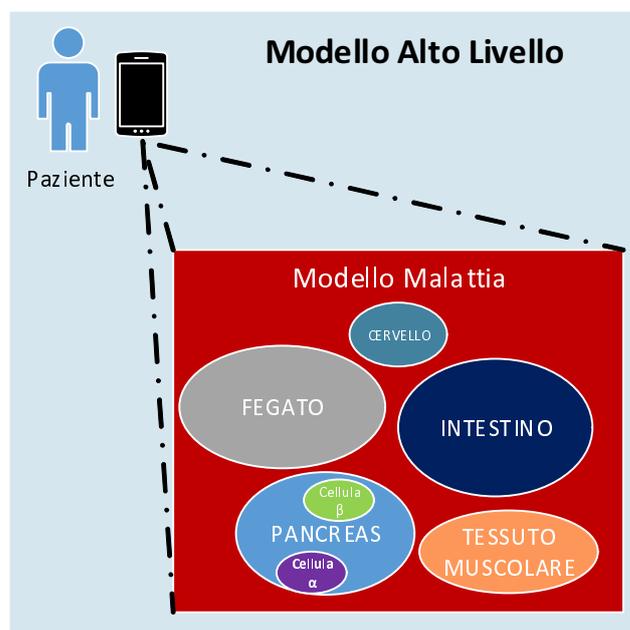


Figura 4.3: Rappresentazione del Modello Completo

Inizialmente viene definita la modellazione in forma scritta del problema in modo da individuare le entità coinvolte e le dinamiche fondamentali; poi

vengono realizzati *Statechart*⁵ adeguati per identificare gli agenti; infine si procede all'implementazione del modello mediante programma software.

4.2.1 Modello base

Domain model - Modello in linguaggio naturale

In questa prima fase si definisce un modello in grado di riprodurre il metabolismo del glucosio in condizioni fisiologiche. Si vuole osservare la variazione della glicemia nelle 24 ore, in particolare, osservare un aumento post-prandiale, una diminuzione con lo sforzo fisico e il digiuno e il ritorno a un valore basale (che deve comunque rimanere costante) per effetto della glicogenolisi.

Per prima cosa vengono individuate le entità coinvolte nel metabolismo del glucosio:

1. intestino tenue che consente l'assorbimento del glucosio trasformato dal cibo;
2. sistema circolatorio che trasporta il glucosio dove serve;
3. pancreas che produce insulina (cellule β) e glucagone (cellule α);
4. tessuti che consumano glucosio, ovvero insulino-dipendenti o insulino sensibili (e.g. muscolare);
5. fegato che immagazzina circa il 60% del glucosio presente nel pasto per liberarlo nel sangue in condizioni di bisogno (digiuno, attività fisica intensa, situazioni di stress);

⁵Un diagramma degli stati (o *statechart*) è un costrutto visivo che permette di definire i comportamenti degli agenti in relazione del tempo e degli eventi. Sono composti da una serie di stati e una serie di transizioni. Uno stato rappresenta la condizione attuale dell'agente e la transizione è la descrizione dell'azione che comporta il cambiamento di stato. Ogni transizione è caratterizzata da un *trigger* ovvero la condizione che si deve verificare perché si possa compiere il passaggio di stato (ad esempio un segnale o un messaggio dell'ambiente o di altri agenti, o sulla base di contatori ed algoritmi).

6. cervello che consuma circa 120 grammi di glucosio al giorno.

Queste entità vengono modellate come agenti in un ambiente.

Il flusso sanguigno è l'ambiente principale che funge da connettore tra tutti gli organi. Viene modellato come una griglia con volume unitario pari a 1 dl, in cui in ogni unità spaziale ha valore basale di 70 mg/dl, che poi varia in funzione del *carico glicemico* ([CARGLI]) associato agli alimenti assunti. Nel corpo umano tale variazione avviene vicino l'intestino e poi si diffonde; nell'ambiente flusso sanguigno si assume invece che la glicemia aumenta a livello globale.

Gli altri organi coinvolti non vengono modellati esplicitamente come ambienti separati ma vengono modellate le loro cellule come agenti distinti. Questi agenti insisteranno solo su una porzione dell'ambiente *flusso sanguigno*, caratterizzato quindi da una distribuzione spaziale.

Agenti

Di seguito vengono formulate le descrizioni che caratterizzano ogni tipologia di agente riportando il rispettivo *statechart* realizzato.

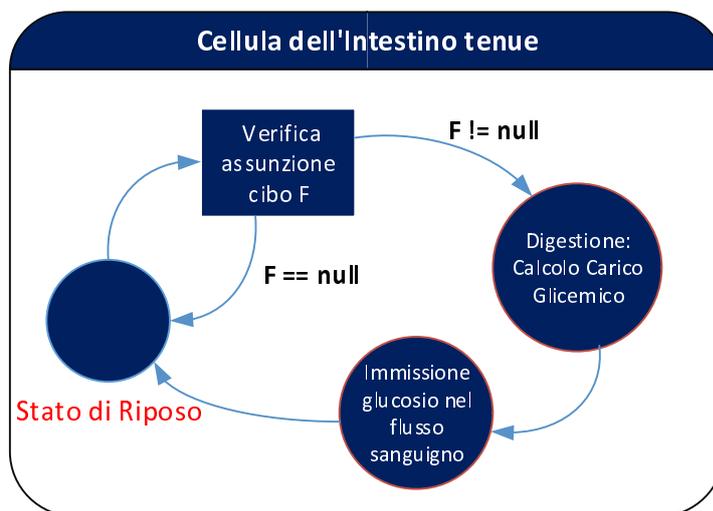


Figura 4.4: Statechart della Cellula dell'Intestino tenue

Cellula dell'Intestino tenue L'agente illustrato in Figura 4.4 ha le seguenti regole:

1) assorbe i carboidrati ingeriti (semplici e complessi) e li riduce a glucosio, che viene immesso nel torrente ematico.

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

- 1) verifica se è stato assunto del cibo dall'organismo.
- 2) immette nel flusso sanguigno il glucosio derivato dalla digestione del cibo.

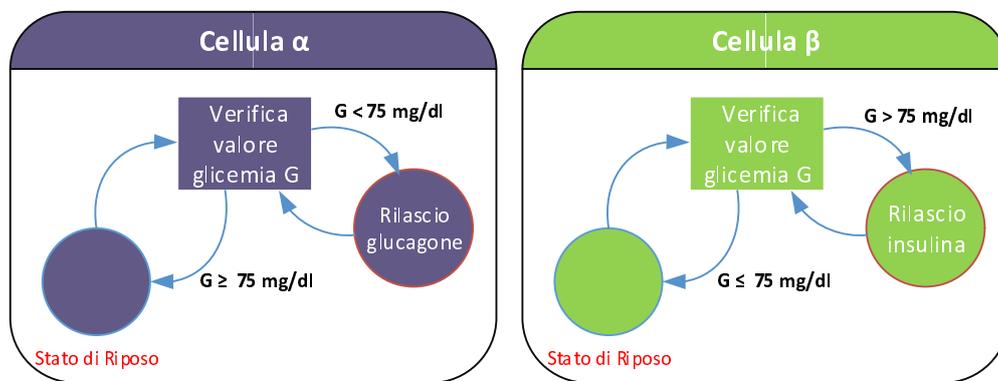


Figura 4.5: Statechart della Cellula α e della Cellula β del Pancreas

Cellula α del Pancreas L'agente illustrato in Figura 4.5 ha le seguenti regole:

1) se il livello ematico di glucosio scende sotto una soglia (di 75 mg/dl), la cellula comincia a secernere glucagone; quando la glicemia rientra in quella soglia la cellula ritorna allo stato di riposo.

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

- 1) verifica se nel flusso sanguigno il valore della glicemia scende sotto la soglia di 75 mg/dl.
- 2) secerne glucagone nel flusso sanguigno.

Cellula β del Pancreas L'agente illustrato in Figura 4.5 ha le seguenti regole:

1) rilascia insulina se aumenta la concentrazione di glucosio nel sangue sopra la soglia di 75 mg/dl; quando la glicemia diminuisce la cellula ritorna allo stato di riposo.

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

- 1) verifica se nel flusso sanguigno il valore della glicemia supera 75 mg/dl.
- 2) rilasciare insulina nel flusso sanguigno.

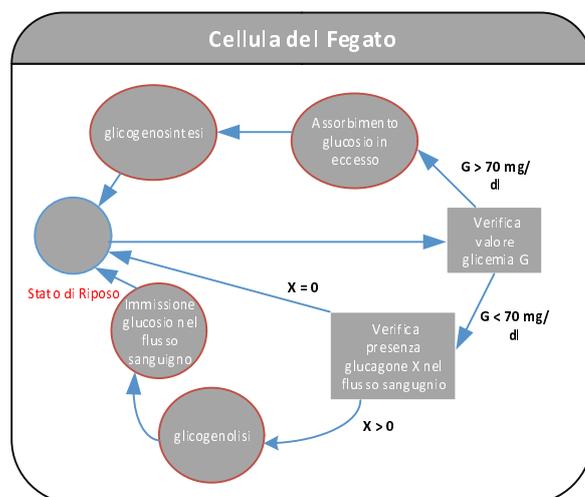


Figura 4.6: Statechart della Cellula del Fegato

Cellula del Fegato L'agente illustrato in Figura 4.6 ha le seguenti regole:

- 1) se c'è glucagone nel sangue allora viene attivata la degradazione del glicogeno (glicogenolisi) ed un conseguente rilascio di glucosio nel sangue;
- 2) se c'è glucosio in eccesso nel sangue lo porta dentro la cellula tramite GLUT-2 in quantità proporzionale al valore della glicemia e lo trasforma in glicogeno.

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

- 1) verifica se nel flusso sanguigno è presente glucagone per avviare la glicogenolisi e rilasciare il glucosio nel sangue.
- 2) verifica se il livello di glucosio nel flusso sanguigno è superiore del livello ba-

sale (70 mg/dl) e assorbe il 60% di glucosio per immagazzinarlo in glicogeno (glicogenosintesi).

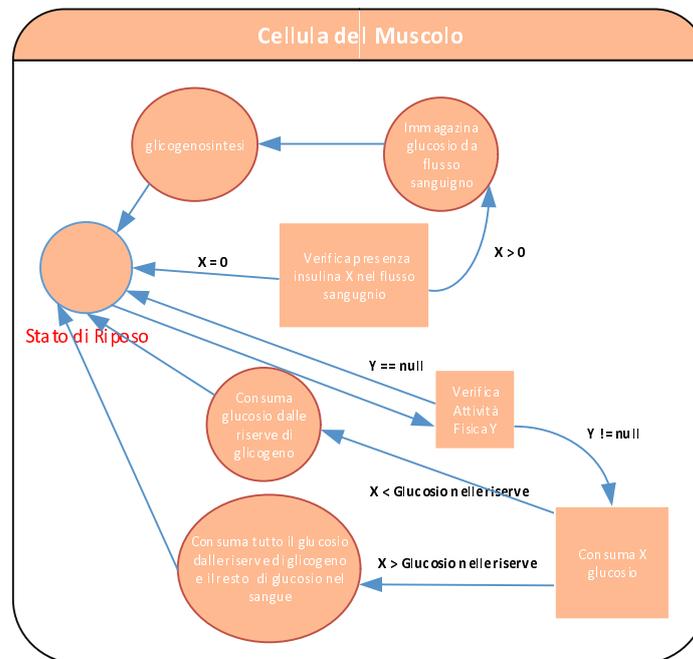


Figura 4.7: Statechart della Cellula del Muscolo

Cellula del Muscolo L'agente illustrato in Figura 4.7 ha le seguenti regole:

- 1) se presente insulina immagazzina glucosio e lo trasforma in glicogeno (glicogenosintesi);
- 2) durante l'attività fisica consuma prima il glicogeno immagazzinato trasformandolo in glucosio e, se esaurisce le riserve di glicogeno, direttamente il glucosio dal flusso sanguigno.

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

- 1) verifica se nel flusso sanguigno sono presenti insulina e glucosio per utilizzarlo nella glicolisi o per immagazzinarlo sotto forma di glicogeno;
- 2) verifica se sta effettuando attività fisica per consumare il glucosio.

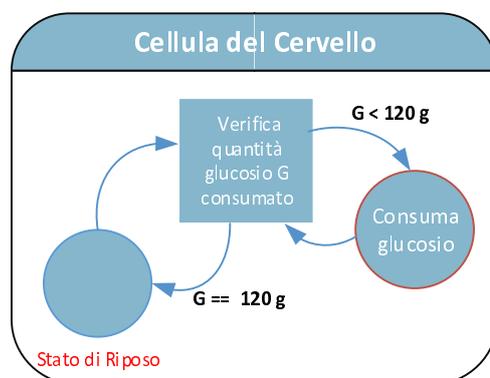


Figura 4.8: Statechart della Cellula del Cervello

Cellula del Cervello L'agente illustrato in Figura 4.8 ha le seguenti regole:

1) consuma fino a glucosio 120 grammi di glucosio al giorno;

L'agente ha le seguenti interazioni con l'Ambiente:

1) consuma glucosio dal flusso sanguigno.

4.2.2 Aggiunta delle problematiche del Diabete di Tipo 1

In questa seconda fase vengono aggiunte al modello base le problematiche del diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Quindi nel modello della malattia l'agente Cellula β del Pancreas smette di produrre insulina e muore per via della patologia (illustrato in Figura 4.9). Gli altri agenti e l'ambiente rimangono invariati rispetto al Modello Base.

4.2.3 Modello Alto livello

In questa fase si definisce un modello in grado di simulare virtualmente il processo di self-management. Il paziente diabetico viene modellato come un agente (illustrato in Figura 4.10) che utilizza il proprio device per inserire input e ricevere feedback utili a gestire i sintomi della patologia cronica.

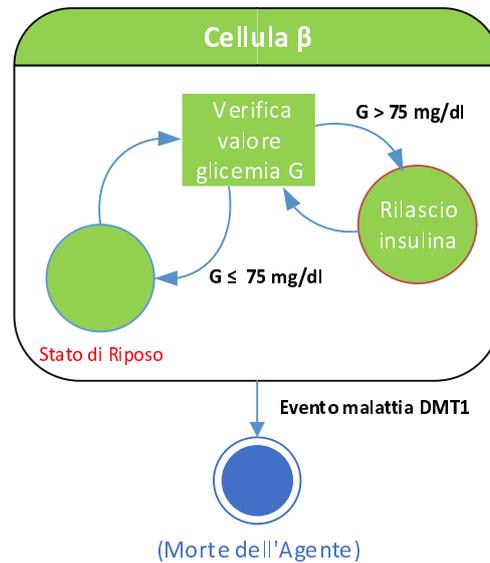


Figura 4.9: Statechart della Cellula β con problematica diabete

Paziente L'agente illustrato in Figura 4.10 ha le seguenti regole:

- 1) prima dei pasti inserisce gli alimenti nel device e attende un feedback per capire quanta insulina assumere;
- 2) quando riceve il feedback assume l'insulina e poi consuma il pasto.

4.3 Implementazione in MASON

Dopo la fase di modellazione si passa all'implementazione software del modello ad agenti concepito nella piattaforma di simulazione MASON. Come linguaggio di programmazione viene quindi utilizzato Java.

Per prima cosa vengono create la classe *model* che estende *SimState* e la classe *visualization* che estende *GUIState*. La prima classe contiene uno schedule a eventi discreti grazie al quale è possibile stabilire un ordinamento temporale per l'esecuzione futura degli agenti. Per questo motivo le classi degli agenti cellule e dell'agente paziente implementano l'interfaccia *Steppable* caratterizzata dal metodo *step()* (che viene richiamato dal model ad ogni

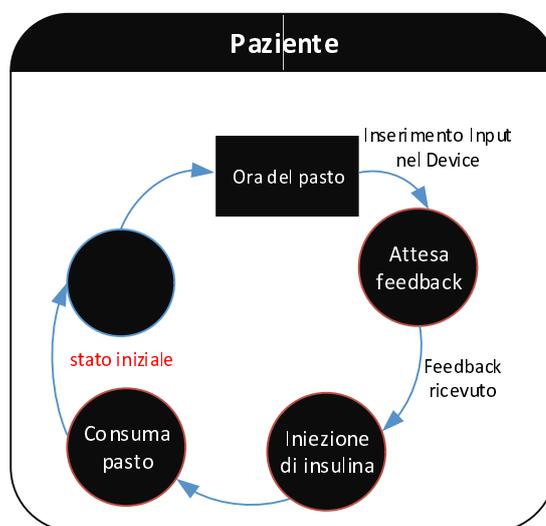


Figura 4.10: Statechart del Paziente

ciclo) in cui è possibile descrivere il comportamento dell'agente. Oltre agli agenti modellati viene implementato un agente che ha il compito di simulare il decadimento dell'insulina e del glucagone ad ogni step.

Inoltre la classe *model* mette a disposizione diverse strutture dati per rappresentare l'ambiente. Per questo motivo l'ambiente flusso sanguigno viene implementato nel seguente modo: con una classe *SparseGrid2D* ovvero una griglia 10x10 che permette di localizzare gli agenti cellule; con tre classi *DoubleGrid2D* ovvero tre griglie sempre 10x10 che consentono di tenere traccia dei valori rispettivamente della glicemia, dell'insulina e del glucagone.

La classe *visualization* permette di avviare, stoppare e manipolare lo schedule del *model* attraverso una console (Figura 4.11) e permette di visualizzare le finestre grafiche della simulazione tra cui l'ambiente flusso sanguigno (Figura 4.11) e diversi grafici che tengono traccia dei valori della simulazione (glicemia, insulina, glucagone, glicogeno nella cellula del fegato e glicogeno nella cellula del muscolo).

Inoltre viene creata una classe *Pda* che rappresenta il device del paziente, una classe per rappresentare gli alimenti dei pasti e una per rappresentare

l'attività fisica.

Dopo la fase implementativa si passa alla configurazione dei parametri del sistema, detta fase di tuning. Questa fase risulta molto delicata in quanto occorre settare diverse costanti nella simulazione che regolano i seguenti fenomeni fisiologici: il rilascio e il decadimento di insulina e glucagone nel flusso sanguigno; l'assorbimento di glucosio dal flusso sanguigno da parte della cellula del fegato, della cellula del cervello e della cellula del muscolo; il rilascio graduale del glucosio nel sangue fatto dalla cellula dell'intestino dopo il pasto; le riserve di glicogeno iniziali della cellula del muscolo e di quella del fegato.

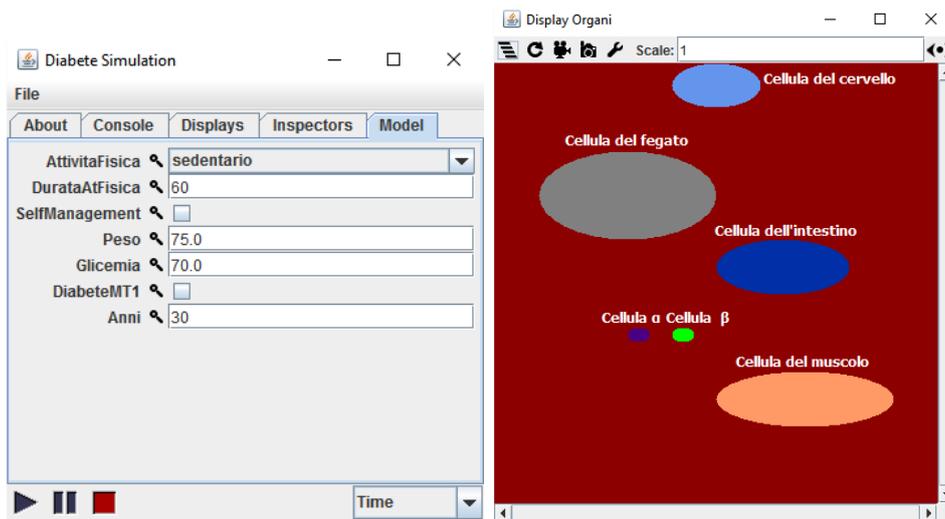


Figura 4.11: Console del programma e display dell'ambiente flusso sanguigno

4.4 Risultati delle simulazioni

In questa sezione vengono riportati i risultati delle simulazioni effettuate tramite l'applicativo software sviluppato.

4.4.1 Simulazioni del metabolismo del glucosio in condizioni fisiologiche

In questa fase vengono effettuati diversi esperimenti per osservare la fisiologica variazione della glicemia nelle 48 ore di un soggetto sano (uomo, 30 anni, altezza 185 centimetri, peso 75 chili) in base ai pasti assunti, al digiuno e all'eventuale attività fisica svolta. Nel soggetto i valori basali della glicemia e dell'insulina sono rispettivamente 70 mg/dl e 7 microUI/ml.

Primo Esperimento

In questo esperimento si assume che il soggetto sia un individuo sedentario. La simulazione inizia con la sveglia del soggetto alle ore 7:00 AM. Durante il giorno effettua tre pasti: colazione, pranzo e cena. Per ogni pasto viene indicato l'orario e il carico glicemico degli alimenti mentre per ogni alimento vengono riportati quantità (in grammi), carboidrati contenuti in cento grammi dell'alimento, indice glicemico e rispettivo carico glicemico.

Colazione (7:30 AM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Latte	300 (250 ml)	5	33	4,95
Pane Bianco	100	49	70	34,3
Miele	25	82	60	12,3
Marmellata	25	69	50	8,63
Carico Glicemico Pasto 60,19				

Pranzo (1:00 PM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Riso	150	81,3	33	85,37
Petto di Pollo	100	1	0	0
Insalata	40	2,9	15	0,17
Pomodori	25	3,9	30	0,29
Carico Glicemico Pasto 85,83				

Cena (7:30 PM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Pizza	250	52	80	104
Birra	40 (circa 400 ml)	49	70	5,94
Carico Glicemico Pasto 105,94				

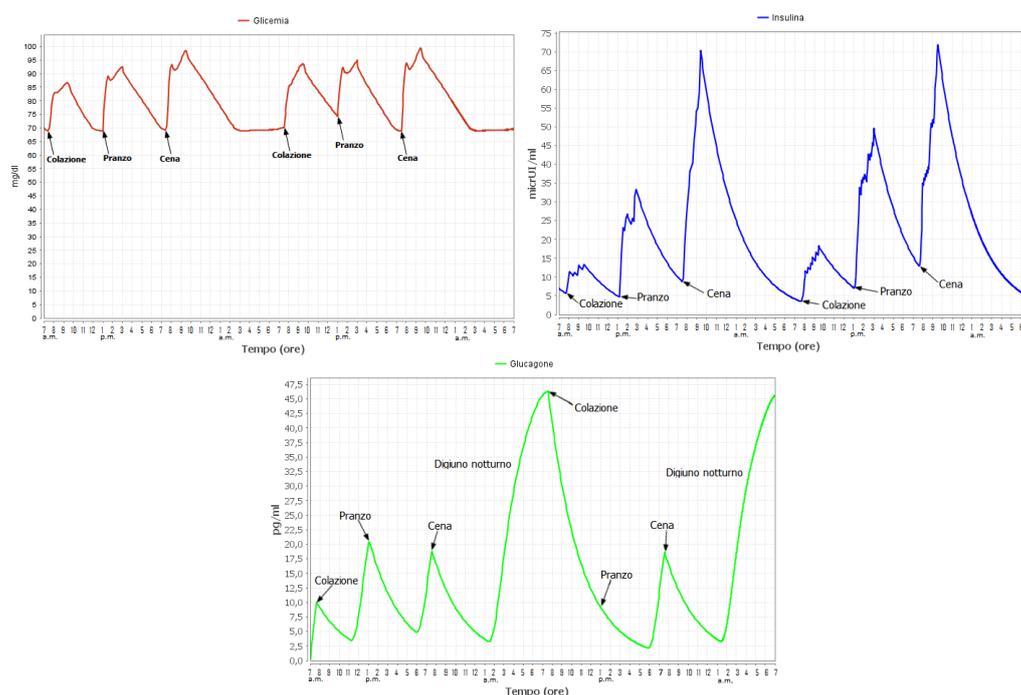


Figura 4.12: Grafici Primo Esperimento

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.12) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia si mantengono tra 69 mg/dl e 98 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto non presenta problematiche derivate dalle condizioni di ipoglicemia o iperglicemia;
- nel grafico della glicemia si nota l'aumento dei valori dopo i tre pasti e la diminuzione durante il digiuno (in particolare durante il riposo notturno);

- nel grafico dell'insulina si nota l'aumento dei valori in risposta all'innalzamento della glicemia post-prandiale;
- nel grafico del glucagone si nota l'aumento dei valori in risposta all'abbassamento della glicemia durante il digiuno.

Secondo Esperimento

In questo esperimento introduciamo una leggera attività fisica alle ore 5:30 PM. In particolare il soggetto effettua una camminata di 4 km in 60 minuti. Ci si aspetta quindi una leggera diminuzione del valore della glicemia in corrispondenza dell'attività fisica.

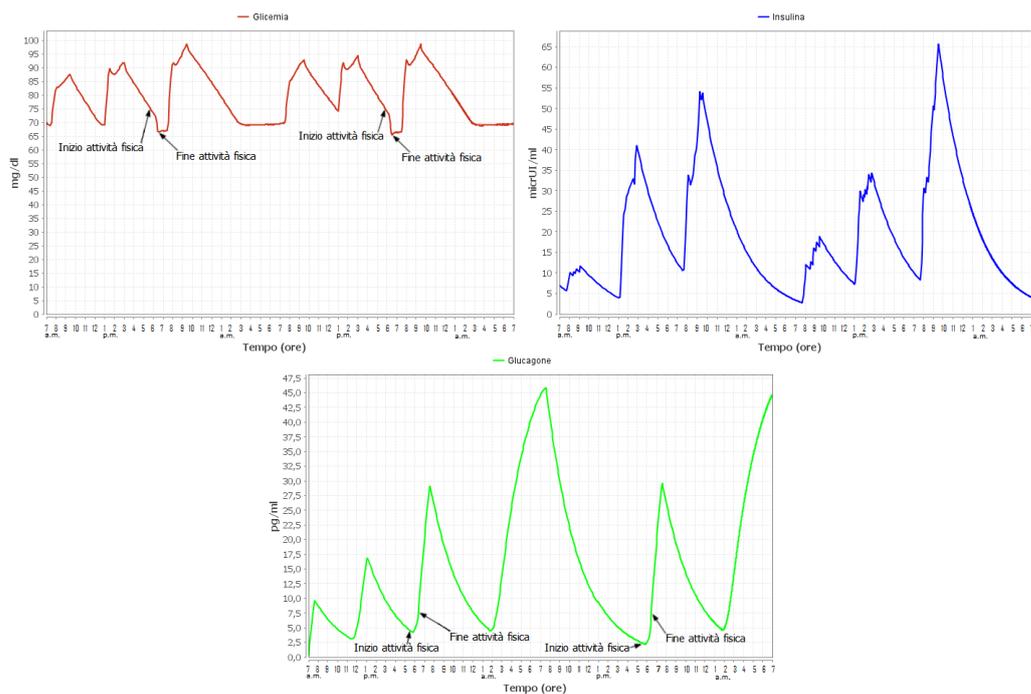


Figura 4.13: Grafici Secondo Esperimento

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.13) si possono fare le seguenti considerazioni rispetto al caso precedente:

- i valori della glicemia si mantengono tra 66 mg/dl e 98 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto non presenta problematiche derivate dalle condizioni di ipoglicemia o iperglicemia;
- nel grafico della glicemia si nota una leggera diminuzione dei valori dovuta all'attività fisica;
- nel grafico dell'insulina si nota, rispetto al caso precedente, una risposta insulinica minore (da 70-72 a 54-66 microUI/ml) al pasto successivo all'attività fisica (la cena) per via del leggero abbassamento del livello glicemico;
- nel grafico del glucagone si nota l'aumento dei valori (da 18 a 29 pg/ml), in risposta all'abbassamento della glicemia durante l'attività fisica, per favorire il rilascio di glucosio nel sangue da parte del fegato.

Terzo Esperimento

In questo esperimento viene incrementata l'intensità dell'attività fisica passando dalla camminata a una corsa di 8 km di 60 minuti. Ci si aspetta quindi che i livelli glicemici del soggetto in esame diminuiscano ulteriormente in corrispondenza dell'attività fisica.

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.14) si possono fare le seguenti considerazioni rispetto al caso precedente:

- i valori della glicemia si mantengono tra 60,5 mg/dl e 98 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto non presenta problematiche derivate dalle condizioni di iperglicemia e ipoglicemia in quanto rimane sopra la soglia dei 60 mg/dl;
- nel grafico della glicemia si nota una diminuzione dei valori durante l'attività fisica dovuta all'aumento dell'intensità;
- nel grafico dell'insulina si nota un aumento leggermente minore dei valori in risposta all'innalzamento della glicemia dovuto al pasto successivo all'attività fisica (la cena);

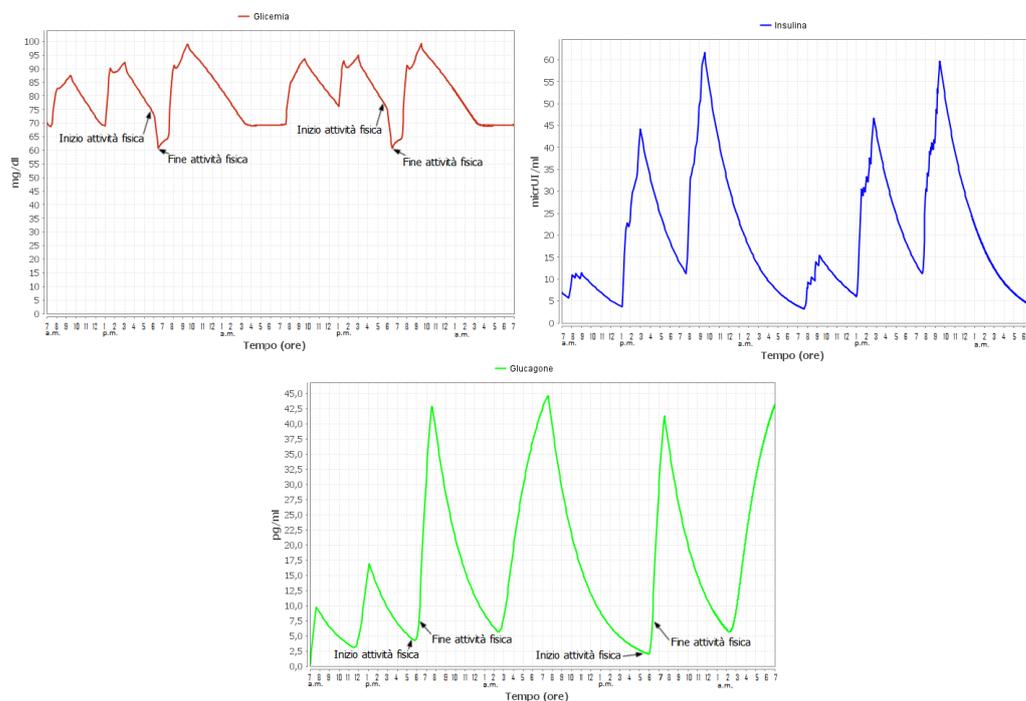


Figura 4.14: Grafici Terzo Esperimento

- nel grafico del glucagone si nota l'aumento dei valori (da 30 a 41-42,5 pg/ml), conseguente alla maggior intensità, durante l'attività fisica per stimolare un rilascio maggiore di glucosio nel sangue da parte del fegato.

Quarto Esperimento

In questo esperimento si vogliono osservare gli effetti di ulteriori incrementi nell'intensità dell'attività fisica. In questo esperimento il soggetto effettua come attività fisica una corsa di 12 km in 60 minuti. Ci si aspetta quindi che i livelli glicemici del soggetto in esame diminuiscano ulteriormente in corrispondenza dell'attività fisica. Successivamente si vuole osservare l'impatto che può avere sulla glicemia l'aggiunta di un pasto prima e dopo lo sforzo fisico.

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.15) si possono fare le seguenti considerazioni:

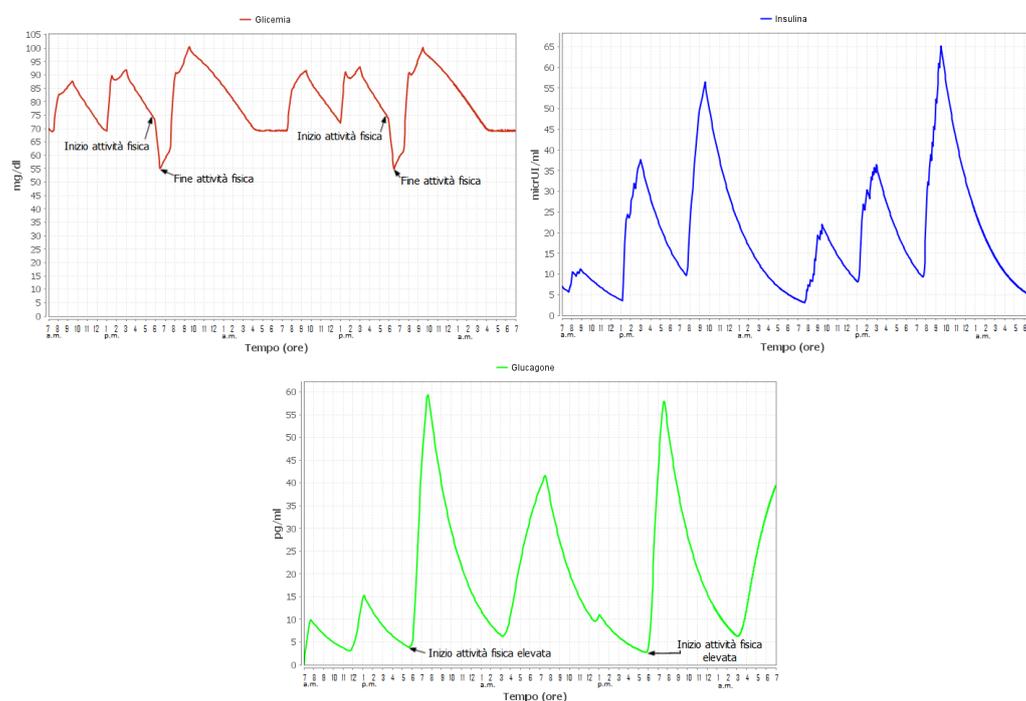


Figura 4.15: Grafici Quarto Esperimento

- i valori della glicemia variano da 55 mg/dl a 100 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto non presenta problematiche derivate dalle condizioni di iperglicemia e ma si evidenzia una lieve ipoglicemia in quanto scende sotto la soglia dei 60 mg/dl;
- nel grafico della glicemia si nota l'evidente diminuzione dei valori durante l'attività fisica dovuta all'aumento dell'intensità;
- nel grafico dell'insulina si nota un aumento nei valori del secondo giorno leggermente minore dei valori in risposta all'innalzamento della glicemia dovuto al pasto successivo all'attività fisica (la cena);
- nel grafico del glucagone si nota l'aumento consistente dei valori (da 41-42,5 a circa 60 pg/ml), conseguente alla maggior intensità, durante l'attività fisica per stimolare un rilascio maggiore di glucosio nel sangue da parte del fegato.

Per evitare la condizione di lieve ipoglicemia si aggiunge un pasto prima dell'attività fisica.

Merenda (4:30 PM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Banana	110	23	60	15,18
Carico Glicemico Pasto 15,18				

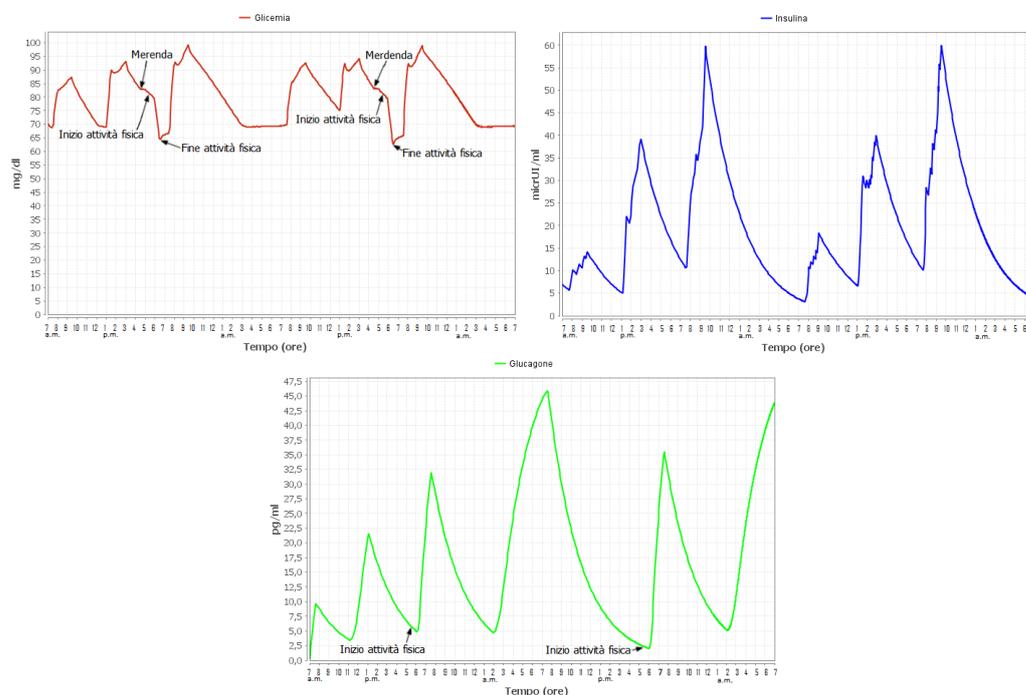


Figura 4.16: Grafici Quarto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.16) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia si mantengono in un range di 63-65 mg/dl e 99 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto in questo caso non presenta la condizione di ipoglicemia in quanto non scende sotto la soglia dei 60 mg/dl;

- nel grafico della glicemia si nota il leggero aumento dei valori dovuto al nuovo pasto e la ridotta diminuzione dei valori durante l'attività fisica;
- nel grafico dell'insulina si nota il leggero aumento dei valori (da 36-37 a circa 40 microUI/ml) prima del l'attività fisica per via del nuovo piccolo pasto;
- nel grafico del glucagone si nota la diminuzione dei valori (da 60 a circa 32,5-35 pg/ml) durante l'attività fisica; quindi, rispetto al caso precedente, i muscoli hanno maggiori riserve di glicogeno, per via del nuovo pasto, e quindi consumano meno glucosio nel flusso sanguigno.

Si prova ora ad aggiungere lo stesso pasto dopo l'attività fisica (6:40 PM).

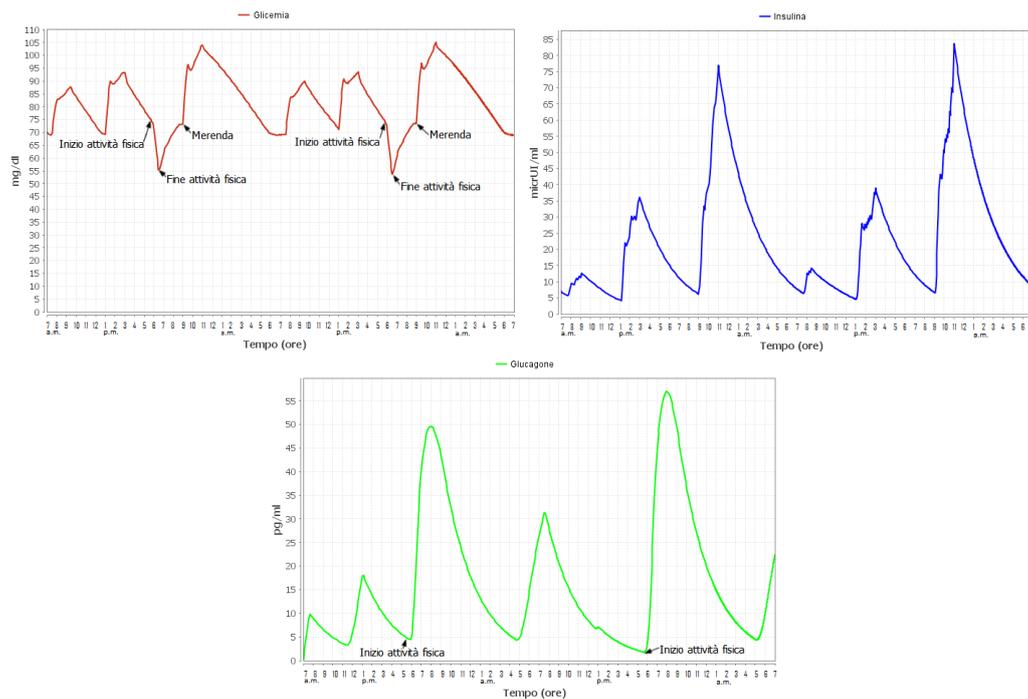


Figura 4.17: Grafici Quarto Esperimento con pasto dopo l'attività fisica

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.17) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia variano da 55 mg/dl e 105 mg/dl nell'arco delle 48 ore e quindi il soggetto continua a presentare una condizione di lieve ipoglicemia in quanto scende sotto la soglia dei 60 mg/dl;
- nel grafico della glicemia si nota il leggero aumento dei valori, dovuto al nuovo pasto, dopo l'attività fisica ma rimane l'evidente diminuzione dei valori per lo sforzo fisico;
- nel grafico dell'insulina si nota l'aumento dei valori dopo l'attività fisica per via del nuovo piccolo pasto;
- nel grafico del glucagone si nota la lieve diminuzione dei valori (da 60 a circa 50-56 pg/ml) per via del nuovo pasto dieci minuti dopo l'attività fisica.

Come ci si poteva aspettare il pasto prima dell'allenamento permette di evitare una condizione di ipoglicemia che nel secondo caso risulta ancora presente per via del tempo intercorso dall'ultimo pasto effettuato (pranzo ore 1:00 PM).

Quinto Esperimento

In questo esperimento si vuole incrementare ulteriormente l'intensità dell'esercizio fisico per vedere se il soggetto necessita di un pasto più corposo. Quindi passiamo ad un'attività fisica molto intensa ovvero una corsa di 16 km in 60 minuti.

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.18) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia varia da 46-43 mg/dl a 102-103 mg/dl nell'arco delle 48 ore;
- il soggetto presenta una crisi ipoglicemica per via dello sforzo molto intenso durante l'attività fisica come si evidenzia nell'importante diminuzione dei valori nel grafico della glicemia;

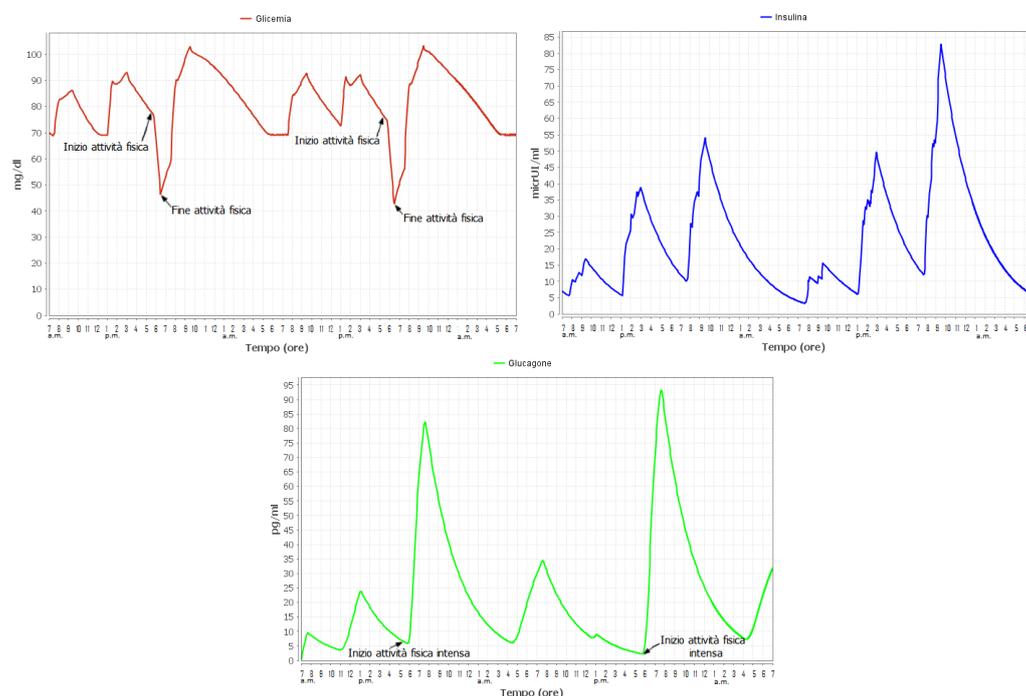


Figura 4.18: Grafici Quinto Esperimento

- nel grafico del glucagone si notano valori molto alti (82 pg/ml e 93 pg/ml) durante l'attività fisica che dimostrano l'esaurimento delle scorte di glicogeno muscolari e l'ingente necessità di rilascio di glucosio nel sangue da parte del fegato.

Per evitare la crisi ipoglicemica (che può causare svenimento e convulsioni, portando anche al coma) si aggiunge il seguente pasto prima dell'attività fisica.

Merenda (4:30 PM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Banana	110	23	60	15,18
Carico Glicemico Pasto 15,18				

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.19) si possono fare le seguenti considerazioni:

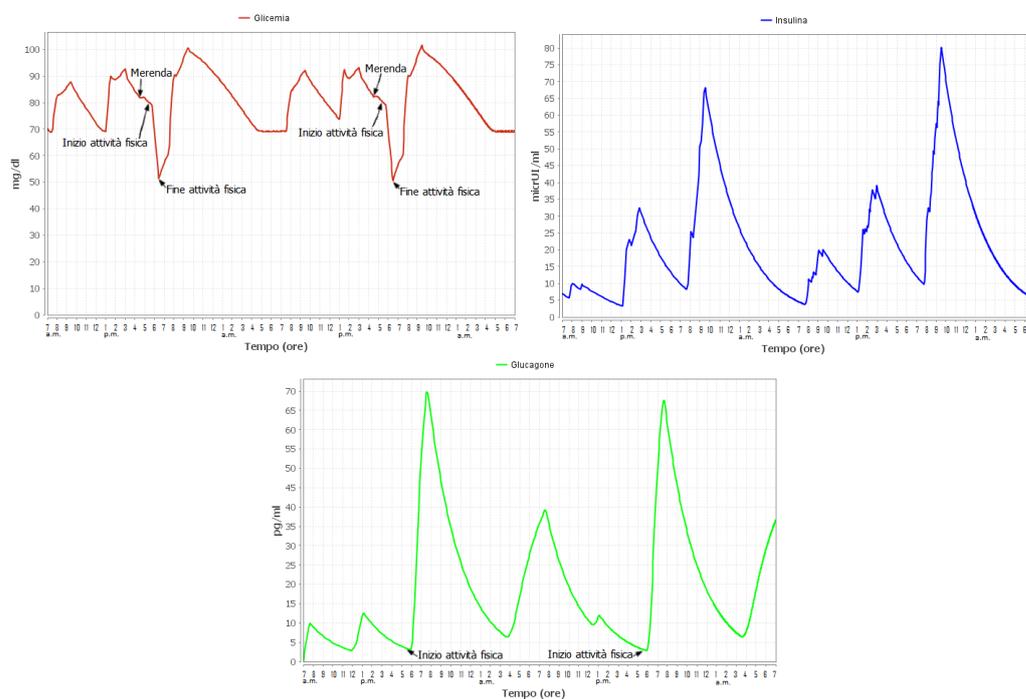


Figura 4.19: Grafici Quinto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica

- i valori della glicemia variano da 50,5 mg/dl a 100,5 mg/dl nell'arco delle 48 ore;
- il soggetto presenta sempre una crisi ipoglicemica per via dello sforzo molto intenso anche se minore rispetto al caso precedente;
- nel grafico della glicemia si nota il piccolo aumento dato dal nuovo pasto ma rimane sempre l'evidente diminuzione dei valori durante l'attività fisica;
- nel grafico dell'insulina si nota un aumento nei valori del secondo giorno in risposta all'innalzamento della glicemia dovuto al pasto successivo all'attività fisica (la cena);
- nel grafico del glucagone si nota la diminuzione dei valori (da 82-93 a circa 68-69 pg/ml), per via del nuovo pasto, durante l'attività fisica che

comunque rimangono elevati.

Si prova ora ad aggiungere un pasto con carico glicemico maggiore prima dell'attività fisica.

Merenda (4:30 PM)

<i>Alimento</i>	<i>Quantità</i>	<i>CHO</i>	<i>IG</i>	<i>CG</i>
Pasta	100	72	45	32
Carico Glicemico Pasto 32				

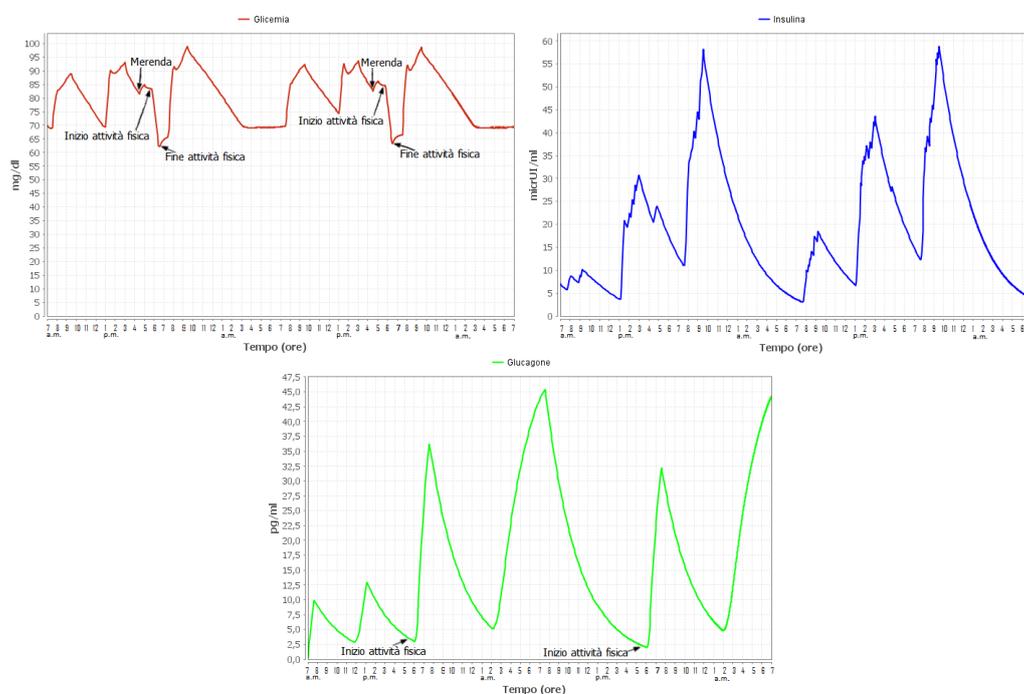


Figura 4.20: Grafici Quinto Esperimento con pasto prima dell'attività fisica con carico glicemico maggiore

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.20) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia variano da 62-63 mg/dl a 99 mg/dl nell'arco delle 48 ore;

- il soggetto non presenta più una condizione di ipoglicemica per via dello sforzo molto intenso;
- nel grafico della glicemia si nota l'aumento dei valori dato dal nuovo pasto e una diminuzione minore dei valori durante l'attività fisica;
- nel grafico dell'insulina si nota un aumento nei valori (in particolare nel secondo giorno) in risposta all'innalzamento della glicemia dovuto al nuovo pasto prima all'attività fisica;
- nel grafico del glucagone si nota la netta diminuzione dei valori (da 82-93 a circa 36-32,5 pg/ml) durante l'attività fisica (per via del nuovo pasto) che quindi permette di avere sufficienti riserve per affrontare lo sforzo intenso.

Sesto Esperimento

In questo esperimento il soggetto sedentario salta un pasto (la colazione) per una settimana. Ci si aspetta quindi dei casi di ipoglicemia dovuti al digiuno prolungato.

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.21) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia variano da 68 mg/dl a 99 mg/dl nei primi due giorni per poi scendere fino a 48 mg/dl nei periodi di digiuno dei giorni successivi;
- il soggetto presenta, dal terzo giorno, una condizione di ipoglicemica causata dal digiuno prolungato di diciassette ore e trenta minuti (cena ore 7:30 PM e pranzo giorno successivo 1:00 PM);
- nel grafico della glicemia si nota l'aumento dei valori per via dei due pasti e il brusco calo dovuto al digiuno prolungato;

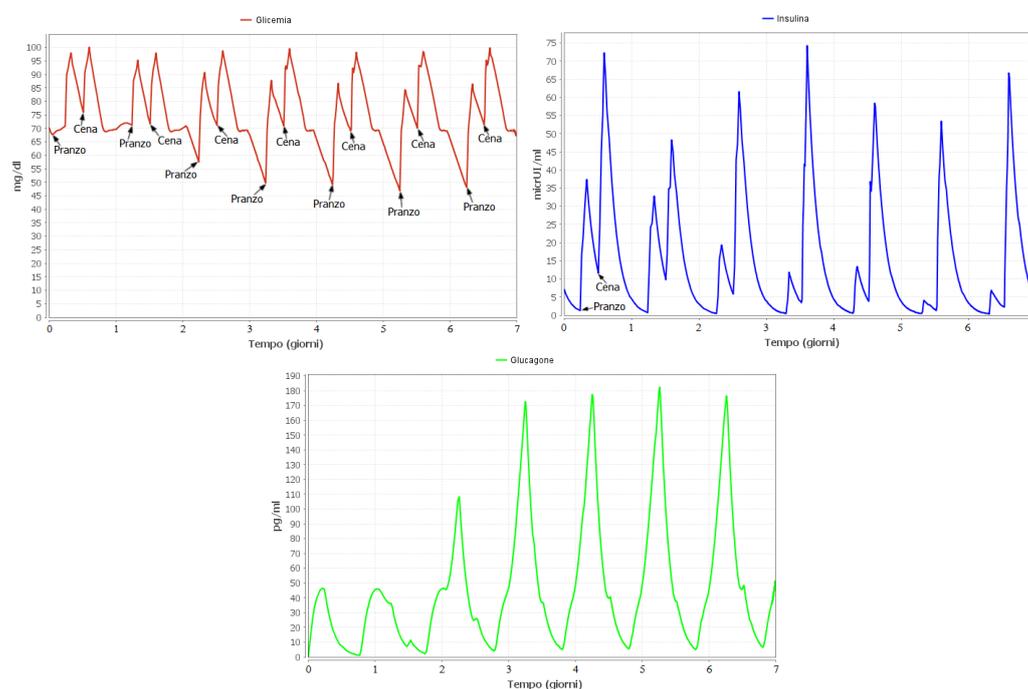


Figura 4.21: Grafici Sesto Esperimento

- nel grafico dell'insulina si nota un aumento nei valori in risposta all'innalzamento della glicemia dovuto ai due pasti con una risposta minore nel primo pasto dopo il digiuno prolungato;
- nel grafico del glucagone si nota un aumento elevato dei valori (fino a 170-180 pg/ml) durante il periodo di digiuno prolungato.

4.4.2 Simulazione della diagnosi del Diabete di Tipo 1

In questo esperimento si ipotizza la comparsa del diabete mellito di tipo 1 in un soggetto sano (uomo, 30 anni, altezza 185 centimetri, peso 75 chili). Si verifica quindi la distruzione delle cellule β del pancreas che comporta una profonda carenza insulinica. Il soggetto ha uno stile di vita sedentario ed effettua i tre pasti utilizzati negli esperimenti precedenti per sette giorni.

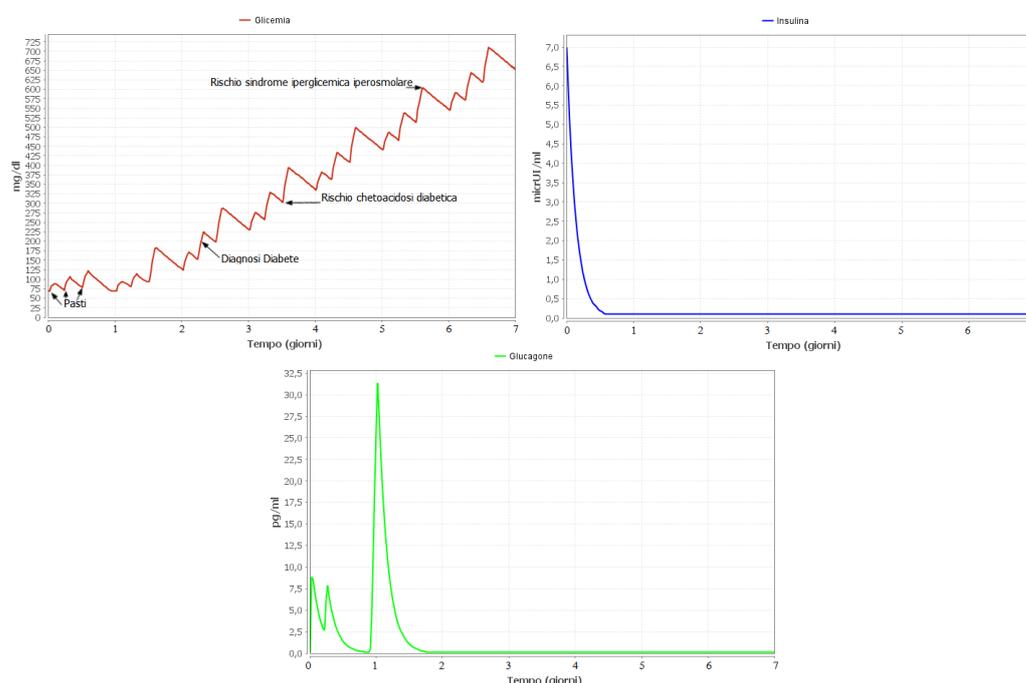


Figura 4.22: Grafici diagnosi del Diabete di Tipo 1

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.22) si possono fare le seguenti considerazioni:

- nel primo giorno nel grafico della glicemia si nota una condizione di iperglicemia dopo cena con valori che superano i 110 mg/dl ma rimangono sotto la soglia dei 125 mg/dl;
- nel secondo giorno nel grafico della glicemia si notano: una leggera iperglicemia dopo il pranzo valori superiori ai 110 mg/dl, una condizione di iperglicemia dopo cena con una probabile glicosuria (presenza nelle urine di glucosio) per via dei valori vicini ai 180 mg/dl ed inoltre una condizione di alterata glicemia a digiuno, con valori superiori ai 125 mg/dl, durante il riposo notturno;
- la *diagnosi del diabete* avviene il terzo giorno quando, dopo il pranzo, il valore della glicemia supera i 200 mg/dl;

- il quarto giorno il diabetico ha valori glicemici tra i 300 e i 400 mg/dl che possono portare a diverse complicanze tra cui la *chetoacidosi diabetica* (trattata nella Sottosezione 4.1.7);
- tra il sesto e il settimo giorno il valore della glicemia supera i 600 mg/dl e risulta alta la possibilità che nel diabetico insorga la *sindrome iperglicemica iperosmolare* (trattata nella Sottosezione 4.1.7);
- nel grafico dell'insulina si nota già dal primo giorno il degradamento dell'ormone dovuto alla mancata funzionalità delle cellule β del pancreas;
- nel grafico del glucagone si nota che, a partire dal riposo notturno del secondo giorno, l'ormone non viene più prodotto per via dell'iperglicemia cronica.

4.4.3 Simulazione di Self-Management del Diabete di Tipo 1

In questo esperimento si ipotizza che un paziente affetto da diabete mellito di tipo 1 utilizzi il suo dispositivo mobile, un PDA, a supporto del Self-Management della patologia. In particolare il paziente inserisce nel device gli alimenti prima di ogni pasto e attende un feedback dal dispositivo per capire quanta insulina assumere in relazione al carico glicemico; quando riceve il feedback assumere l'insulina e poi consuma il pasto. In questo modo ci si aspetta che i valori glicemici rimangano nella norma.

Analizzando i grafici di questo esperimento (illustrati in Figura 4.23) si possono fare le seguenti considerazioni:

- i valori della glicemia variano da 68 mg/dl a 107 mg/dl nell'arco della settimana rimanendo nella norma;
- il paziente non presenta condizioni di iperglicemia o ipoglicemia;

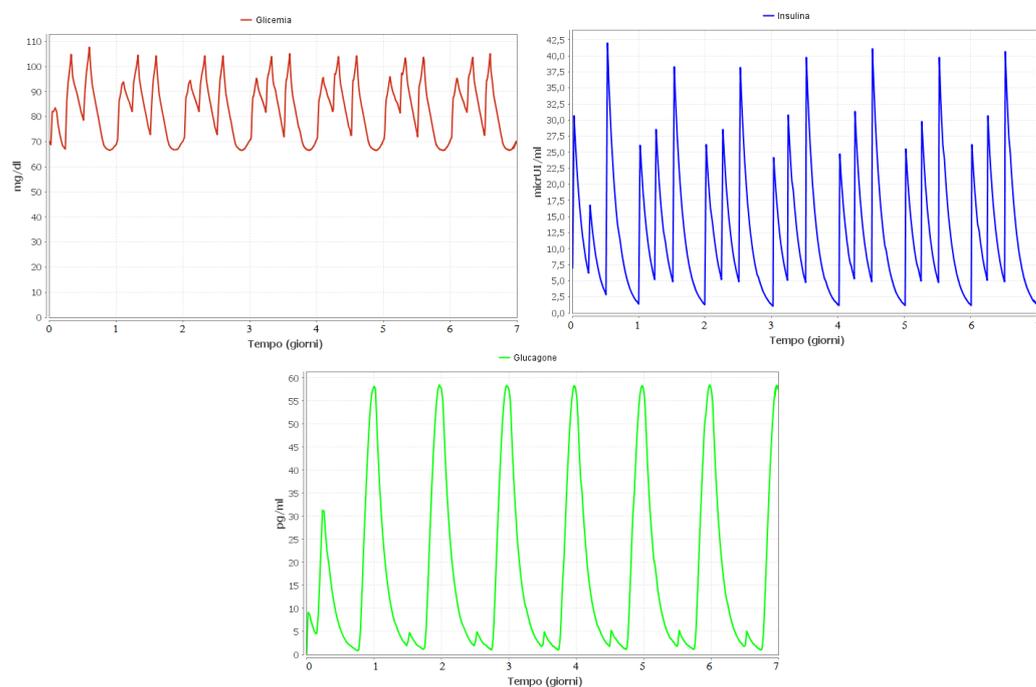


Figura 4.23: Grafici che rappresentano il processo di Self-Management del Diabete di Tipo 1

- nel grafico dell'insulina si nota il brusco aumento nei valori in risposta all'assunzione di insulina prima dei pasti.

Conclusioni

L'obiettivo principale di questa tesi era proporre e motivare l'adozione di un modello computazionale Agent-Based nell'ambito del Self-Management di malattie croniche in un sistema di *mobile Health*.

Inizialmente è stato affrontato uno studio in letteratura sui temi del *mobile Health* e del *Self-Management* di malattie croniche in modo da apprendere i concetti fondamentali, in particolare da un punto di vista tecnologico. Analizzando i vari approcci computazionali sviluppati in letteratura ai fini del *Self-Management* di malattie croniche, è emerso che l'approccio di simulazione e modellazione risulta innovativo nell'ambito.

Successivamente è stato affrontato il caso di studio della tesi. Dopo aver compreso gli aspetti principali del diabete e le dinamiche fisiologiche caratteristiche, è stato definito un modello Agent-Based. In prima istanza è stato individuato un modello base per riprodurre il metabolismo del glucosio in condizioni fisiologiche. Successivamente sono state aggiunte le problematiche relative al diabete mellito di tipo 1. Infine il modello della malattia è stato integrato con un ulteriore modello, in modo da simulare virtualmente il processo di Self-Management di un paziente affetto da tale patologia.

Durante lo sviluppo del modello sulla piattaforma di simulazione MASON, si è impiegato diverso tempo nella fase di tuning dei parametri quando sono state settate le costanti della simulazione che regolano i fenomeni fisiologici.

I risultati delle simulazioni effettuate evidenziano che si è riusciti a riprodurre le seguenti dinamiche: il metabolismo del glucosio in condizioni fisio-

logiche; la comparsa del diabete di tipo 1; il processo di Self-Management di un paziente affetto da diabete di tipo 1 in un sistema di mobile Health. In particolare in quest'ultimo esperimento, il paziente riceve dei feedback dal suo dispositivo contenenti le dosi di insulina da assumere prima dei pasti, in proporzione al carico glicemico degli alimenti. Un risultato sicuramente preliminare, che non aggiunge molto a quello che i pazienti affetti da diabete fanno autonomamente, ma che dimostra la fattibilità dell'approccio adottato.

Il modello concepito risulta ancora estendibile. Infatti gli sviluppi futuri del sistema possono essere molteplici:

- aggiungere le problematiche relative al diabete di tipo 2, introducendo una scarsa sensibilità della cellula del muscolo all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) e un'insufficiente produzione di insulina da parte della cellula β del pancreas (insulino-deficienza relativa);
- aggiungere diversi parametri del paziente che influenzano le dinamiche della simulazione (peso, età, stile di vita);
- aggiungere ulteriori tipologie di feedback per il Self-Management;
- implementare il modello della malattia su un dispositivo mobile per fornire feedback ad un paziente reale.

Bibliografia

- [WHO11] WHO Global Observatory for eHealth, *mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p. 6.
- [WHO11a] WHO Global Observatory for eHealth, *mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p. 34.
- [WHO11b] WHO Global Observatory for eHealth, *mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p. 36.
- [WHO11c] WHO Global Observatory for eHealth, *mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p. 44.
- [WHO11d] WHO Global Observatory for eHealth, *mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p. 33.
- [VAR09] U. Varshney, *Pervasive Healthcare Computing: EMR/EHR, Wireless and Health Monitoring*, Springer, New York, 2009.
- [FNIH10] Foundation for the National Institutes of Health (FNIH), *The delivery of healthcare services via mobile communication devices*, mHealth Summit, 2010.

- [EYS01] G. Eysenbach, *What is e-health?*, in «J Med Internet Res 2001»; 3(2):E20. DOI: 10.2196/jmir.3.2.e20. [URL] [PubMed] [PMC free article]
- [AKRA10] S. Akter, P. Ray, *mHealth - an ultimate platform to serve the unserved*, in «Yearb Med Inform», 2010, pp. 94-100. [URL]
- [TWIS03] S. Tachakra, X. Wang, R.S. Istepanian, Y. Song, *Mobile e-health: the unwired evolution of telemedicine*, in «Telemedicine Journal and e-Health», Vol. 9(3), 2003, pp. 247-257. DOI:10.1089/153056203322502632. [URL]
- [AISIS14] Associazione Italiana Sistemi Informativi in Sanità (AISIS), *Mobile Health - innovazione sostenibile per una sanità 2.0*, Convegno Annuale AISIS, Roma, 2014. [URL]
- [ZLTR09] P. Zuehlke, J. Li, A. Talaei-Khoei, P. Ray, *A functional specification for mobile ehealth mhealth systems*, in «11th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services», Healthcom, 2009, pp. 74-78.
- [EARD06] M. Eichelberg, T. Aden, J. Riesmeier, A. Dogac, G. Laleci, *Electronic health record standards - a brief overview*, in «ITI 4th International Conference on Information Communications Technology», 2006, p. 1. DOI:10.1109/ITICT.2006.358222. [URL]
- [LAIS00] S. Laxminarayan, R.S. Istepanian, *UNWIRED E-MED: the next generation of wireless and internet telemedicine systems*, in «Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on», Vol.4(3), 2000, pp. 189-193. DOI:10.1109/TITB.2000.5956074. [URL]
- [ISLA03] R.S.H. Istepanian, J. Lecal, *Emerging mobile communication technologies for health: some imperative notes on m-health*, in «Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society», 2003, Vol. 2, 2003, pp. 1414-1416. DOI:10.1109/IEMBS.2003.1279581. [URL]

- [ILP06] R. Istepanian, S. Laxminarayan, C. Pattichis, *M-Health: emerging mobile health systems*, Topics in Biomedical Engineering, International Book Series, Springer, 2006. DOI:10.1007/b137697. [URL]
- [MATHEW07] H. Mathew, *Apple unveils iPhone*, Macworld, 9 Gennaio 2007. [URL]
- [TMG1] *T-Mobile Unveils the T-Mobile G1: the First Phone Powered by Android*, Bellevue, Washington, 23 Settembre 2008. [URL]
- [MHREP10] Mobihealthnews, *The fastest growing and most successful health & medical apps*, Tech. rep., Mobihealthnews 2010 Report, 2010. [URL]
- [R2G13] Research2Guidance, *The mobile health global market report 2013-2017: the commercialisation of mHealth apps*, Vol. 3, March 2013.
- [GARTNER15] Gartner, *Gartner Says Emerging Markets Drove Worldwide Smartphone Sales to 15.5 Percent Growth in Third Quarter of 2015*, Egham, UK, November 18, 2015. [URL]
- [SIL15] B.M.C. Silva et al., *Mobile-health: A review of current state in 2015*, in «Journal of Biomedical Informatics», Vol. 56, pp. 265-272. DOI:10.1016/j.jbi.2015.06.003. [URL]
- [LCCS06] B. Lin, N. Chou, F. Chong, S. Chen, *RTWPMS: a real-time wireless physiological monitoring system*, in «Information Technology in Biomedicine», IEEE Transactions on , vol.10, no.4, pp.647-656, Oct. 2006. DOI: 10.1109/TITB.2006.874194. [URL]
- [LYMB03] A. Lymberis, *Smart wearable systems for personalised health management: current R & D and future challenges*, in «Engineering in Medicine and Biology Society», 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE , vol.4, no., pp.3716-3719 Vol.4, 17-21 Sett. 2003. DOI: 10.1109/IEMBS.2003.1280967. [URL]

- [SBB04] D. Stefanov, Z. Bien, W. Bang, *The smart house for older persons and persons with physical disabilities: structure, technology, arrangements, and perspectives*, in «Neural Systems and Rehabilitation Engineering», IEEE Transactions on , vol.12, no.2, pp.228-250, June 2004. DOI: 10.1109/TNSRE.2004.828423. [URL]
- [OGTO03] M. Ogawa, T. Togawa, *The concept of home health monitoring*, in «Enterprise Networking and Computing in Healthcare Industry», 2003. Healthcom 2003. Proceedings. 5th International Workshop on , pp.71-73, 6-7 June 2003. DOI: 10.1109/HEALTH.2003.1218721. [URL]
- [VAR14] U. Varshney, *Mobile health: Four emerging themes of research*, in «Decision Support Systems», Elsevier, Ottobre 2014. DOI:10.1016/j.dss.2014.06.001. [URL]
- [GSPW12] GSMA, *Touching lives through mobile health - Assessment of the global market opportunity*, PwC, Febbraio 2012, p. 26. [URL]
- [CBPT08] J.M. Corchado, J. Bajo, Y. Paz, D.I. Tapia, *Intelligent environment for monitoring Alzheimer patients, agent technology for health care*, in «Decision Support Systems», Elsevier, vol.44, no.2, Gennaio 2008, pp. 382-396. DOI:10.1016/j.dss.2007.04.008. [URL]
- [COHEN10] A. Cohen, *Evidence-based medicine, the essential role of systematic reviews, and the need for automated text mining tools*, in «Proceedings of the 1st ACM International Health Informatics Symposium», ACM, 2010. DOI:10.1145/1882992.1883046. [URL]
- [COHEN10] R.A. Hayward, T.P. Hofer, JAMA Abstract, *Estimating hospital deaths due to medical errors*, in «Journal of American Medical Association», vol.286, no.4, Giugno 2001, pp. 415-420. DOI:10.1001/jama.286.4.415. [URL]
- [DL46] Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE, *ATTUAZIONE DELLA DI-*

RETTIVA 93/42/CEE CONCERNENTE I DISPOSITIVI MEDICI
[URL]

- [LEWY14] T.L. Lewis, J.C. Wyatt, *mHealth and Mobile Medical Apps: a Framework to assess risk and promote safer use*, in «Journal of Medical Internet Research», vol.16, no.9, ed. 210, Settembre 2014. DOI: 10.2196/jmir.3133. [URL]
- [MLA13] S. Misra, T.L. Lewis, T.D. Aungst, *Medical application use and the need for further research and assessment in clinical practice: creation and integration of standards for best practice to alleviate poor application design*, in «JAMA Dermatol.», vol.149, no.6, Giugno 2013, pp. 661-662. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.606. [URL]
- [MCCAR13] M. McCartney, *How do we know whether medical apps work?*, in «BMJ», vol.346, BMJ Publishing Group Ltd, 2013, p. 181. DOI: 10.1136/bmj.f1811. [URL]
- [HBM13] F. Haffey, R.R. Brady, S. Maxwell, *A comparison of the reliability of smartphone apps for opioid conversion*, in «Drug Safety», vol.36, no.2, Febbraio 2013, pp. 111-117. DOI: 10.1007/s40264-013-0015-0. [URL]
- [WETAL13] J.A. Wolf et al., *Diagnostic inaccuracy of smartphone applications for melanoma detection*, in «JAMA Dermatol.», vol.149, no.4, Aprile 2013, pp. 422-426. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.2382. [URL]
- [USFDA13] U.S. Food and Drug Administration, *Device Approvals, Denials and Clearances*, 2013.[URL]
- [UDHFDA15] U.D. of Health, H.S. Food, C.f.D. Drug Administration, C. f. B.E. Radiological Health, Research, *Mobile medical applications: Guidance for industry and food and drug administration staff*, 2015. [URL]

- [EUMD93] European Union for Medical Devices, *Council directive 93/42/eec of june 14 1993 concerning medical devices*, Off. J. Eur. Communities 36 (L169) 1993. [URL]
- [EUMD93] B. Martínez-Pérez, I. de la Torre-Díez, M. López-Coronado, *Privacy and Security in Mobile Health Apps: A Review and Recommendations*, in «Journal of Medical Systems», Springer US, 2014. DOI: 10.1007/s10916-014-0181-3. [URL]
- [MARON10] N. Mahmud, J. Rodriguez, J. Nesbit, *A text message-based intervention to bridge the healthcare communication gap in the rural developing world*, in «Technology and Health Care», vol.18, no.2, Maggio 2010 pp. 137-144. DOI: 10.3233/THC-2010-0576. [URL]
- [CHKA10] C.V. Chan, D.R. Kaufman, *A technology selection framework for supporting delivery of patient-oriented health interventions in developing countries*, in «Journal of Biomedical Informatics», vol.43, no.2, Aprile 2010, pp. 300-306. DOI:10.1016/j.jbi.2009.09.006. [URL]
- [WADE09] R. Walton, B. Derenzi, *Value-sensitive design and health care in Africa*, in «IEEE Transactions on Professional Communication», vol.52, no.4, Dicembre 2009, pp. 325-328. DOI: 10.1109/TPC.2009.2034075. [URL]
- [MALOWH09] M. Mackert, B. Love, P. Whitten, *Patient education on mobile devices: an e-health intervention for low health literate audiences*, in «Journal of Information Science», vol.35, no.1, Febbraio 2009, pp. 82-93. DOI: 10.1177/0165551508092258. [URL]
- [KBOU14] K. Boulos et al., *Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification*, in «Online Journal of Public Health Informatics», vol.5, no.3, 2014. DOI:10.5210/ojphi.v5i3.4814. [URL]

- [FRTI12] O. Franko, T. Tirrell, *Smartphone App Use Among Medical Providers in ACGME Training Programs*, in «Journal of Medical Systems», Springer US, vol.36, no.5, 2012, pp. 3135-3139. DOI: 10.1007/s10916-011-9798-7. [URL]
- [OLLI09] L. Ollivier et al., *Use of short message service (SMS) to improve malaria chemoprophylaxis compliance after returning from a malaria endemic area*, in «Malaria Journal», 2009, p. 236. DOI: 10.1186/1475-2875-8-236. [URL]
- [CUKU07] W.H. Curioso, A.E. Kurth, *Access, use and perceptions regarding Internet, cell phones and PDAs as a means for health promotion for people living with HIV in Peru*, in «BMC Medical Informatics and Decision Making», 2007, pp. 1-7. DOI: 10.1186/1472-6947-7-24. [URL]
- [MOWI01] C.G. Moore, P. Wilson-Witherspoon, J.C. Probst, *Time and money: effects of no-shows at a family practice residency clinic*, in «Family Medicine», vol.33, no.7, 2001, pp. 522-527.[URL]
- [CHAL08] Z.W. Chen et al., *Comparison of an SMS text messaging and phone reminder to improve attendance at a health promotion center: a randomized controlled trial*, in «Journal of Zhejiang University SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)», vol.9, no.1, 2008, pp. 34-38. DOI: 10.1631/jzus.B071464. [URL]
- [DACO09] T.M. Da Costa et al., *The impact of short message service text messages sent as appointment reminders to patients' cell phones at outpatient clinics in Sao Paulo, Brazil*, in «International Journal of Medical Informatics», vol.79, no.1, 2009, pp. 65-70. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2009.09.001. [URL]
- [GERA08] M. Geraghty, *Patient mobile telephone 'text, reminder: a novel way to reduce non-attendance at the ENT out-patient clinic*, in «Journal of Laryngology & Otology», vol.122, no.3, 2008, pp. 296-298. DOI: 10.1017/S0022215107007906. [URL]

- [MIHOTO06] R.G. Milne, M. Horne, B. Torsney, *SMS reminders in the UK national health service: an evaluation of its impact on “no-shows” at hospital out-patient clinics*, in «Health Care Management Reviewin», vol.31, no.2, 2006, pp. 130-136. DOI: 10.1097/00004010-200604000-00006. [URL]
- [FASH08] K. Fairhurst, A. Sheikh, *Texting appointment reminders to repeated non-attenders in primary care: randomised controlled study*, in «Quality and Safety in Health Carei», vol.17, no.5, 2008, pp. 373-376. DOI: 10.1136/qshc.2006.020768. [URL]
- [KOB05] O.C. Kobusingye et al., *Emergency medical systems in low- and middle-income countries: recommendations for action*, in «Bulletin of the World Health Organization», vol.83, no.8, 2005, pp. 626-631. [URL]
- [CDCP01] Centers for Disease Control and Prevention, *Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group*, in «MMWR Morb Mortal Wkly Repin», vol.50(RR-13), 2001. [URL]
- [ANETAL02] V. Anantraman et al., *Open source handheld-based EMR for paramedics working in rural areas*, in «AMIA Annual Symposium Proceedings», Washington DC, 2002, pp.12-16. DOI:10.1186/1472-6963-10-310. [URL]
- [BOETAL07] K. Bostoen et al., *Methods for health surveys in difficult settings: charting progress, moving forward*, in «Emerging Themes in Epidemiology», vol.1, no.13, 2007, 4(13). DOI: 10.1186/1742-7622-4-13. [URL]
- [MILE09] M. Mitchell, N. Lesh, et.al., *Improving Care - Improving Access: The Use of Electronic Decision Support with AIDS patients in South Africa*, in «International Journal of Healthcare Technology and Management», vol.10, no.3, 2009. DOI: 10.1504/IJHTM.2009.025819. [URL]

- [BAKK14] S. Bakken et al., *The Effect of a Mobile Health Decision Support System on Diagnosis and Management of Obesity, Tobacco Use, and Depression in Adults and Children*, in «The Journal for Nurse Practitioners», vol.10, no.10, 2014, pp. 774-780. DOI: 10.1016/j.nurpra.2014.07.017. [URL]
- [LJPSN08] A.M. Lindquist, P.E. Johansson, G.I. Petersson, B.I. Saveman, G.C. Nilsson, *The use of the Personal Digital Assistant (PDA) among personnel and students in health care: a review*, in «J Med Internet Res.», vol.10, ed.31, 2008. DOI: 10.2196/jmir.1038. [URL]
- [FPWEAT13] C. Free, G. Phillips, L. Watson, et al., *The effectiveness of mobile-health technologies to improve health care service delivery processes: a systematic review and meta-analysis*, in «PLoS Med.», vol.10, ed.1001363, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001363.[URL]
- [MTARH13] S. Mickan, J.K. Tilson, H. Atherton, N.W. Roberts, C. Heneghan, *Evidence of effectiveness of health care professionals using handheld computers: a scoping review of systematic reviews*, in «J Med Internet Res.in», vol.15, no.10, ed.212, 2013. DOI: 10.2196/jmir.2530. [URL]
- [AML14] C.B. Aranda-Jan, N. Mohutsiwa-Dibe, S. Loukanova, *Systematic review on what works, what does not work and why of implementation of mobile health (mHealth) projects in Africa*, in «BMC Public Health», vol.14, no.188, 2014. DOI: 10.1186/1471-2458-14-188. [URL]
- [CKLWB13] E. Charani, Y. Kyratsis, W. Lawson, H. Wickens, E.T. Branigan et al., *An analysis of the development and implementation of a smartphone application for the delivery of antimicrobial prescribing policy: Lessons learnt*, in «J Antimicrob Chemother», vol.68, no.4, 2013, pp. 960-967. DOI: 10.1093/jac/dks492. [URL]
- [KBKSH13] J. Klucken, J. Barth, P. Kugler, J. Schlachetzki, T. Henze et al., *Unbiased and mobile gait analysis detects motor impair-*

- ment in Parkinson's disease*, in «PLoS One», vol.8, no.3, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0056956. [URL]
- [COLA07] S. Colantonio et al., *An Approach to Decision Support in Heart Failure*, in «SWAP», 2007. [URL]
- [DOPBN13] T. Di Noia, V.C. Ostuni, F. Pesce, G. Binetti, N. Naso et al., *An end stage kidney disease predictor based on an artificial neural networks ensemble*, in «Expert Syst Appl», vol.40, no.11, pp. 4438-4445, 2013. DOI: 10.1016/j.eswa.2013.01.046. [URL]
- [GORI03] M. Gori, *Introduzione alle reti neurali artificiali*, in «Mondo digitale», vol.2, no.8, 2003, pp. 4-20. DOI:10.4236/jssm.2009.21003. [URL]
- [VSL13] M. Velikova, J.T. van Scheltinga, P.J.F. Lucas, M. Spaanderman, *Exploiting causal functional relationships in Bayesian network modeling for personalised healthcare*, in «Int J Approx Reason», 2013. DOI: 10.1016/j.ijar.2013.03.016. [URL]
- [YASI97] Yakowitz, J. Sidney, *An Introduction to Bayesian Networks*, in «Technometrics», vol.39, no.3, 1997, 336-337. DOI: 10.1080/00401706.1997.10485130. [URL]
- [ICAETAL03] A. Icardi, et al., *Kidney involvement in rheumatoid arthritis*, in «Reumatismo», vol.55, no.2, 2003, pp. 76-85. DOI: 10.4081/reumatismo.2003.76. [URL]
- [CONDE12] C. Conde, *An apt app*, in «Texas medicine», vol.108, no.11, 2012, p. 53. [URL]
- [KHETAL12] Kharrazi, Hadi et al., *Mobile personal health records: An evaluation of features and functionality*, in «International Journal of Medical Informatics», vol.81, no.9, Settembre 2012, pp. 579-593. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2012.04.007. [URL]

- [PAETAL08] K. Patrick et al., *Health and the mobile phone*, in «American Journal of Preventive Medicine», vol.35, no.2, 2008, pp. 177-181. DOI: 10.1186/1471-2458-14-188. [URL]
- [GYSSJHB15] L. Guna, P.J. Yeol, S. Soo-Yong, H.J. Su, R.H. Jeong, L.J. Ho, and D.W. Bates, *Telemedicine and e-Health*, in «Online (Ahead of Print)», Ottobre 2015. DOI: 10.1089/tmj.2015.0137. [URL]
- [JBARL02] J. Barlow et al., *Self-management approaches for people with chronic conditions: a review*, in «Patient Education and Counseling», vol.48, no.2, 2002, pp. 177-187. DOI: 10.1016/S0738-3991(02)00032-0. [URL]
- [MILLER15] W.R. Miller et al., *Chronic disease self-management: A hybrid concept analysis*, in «Nurs Outlook», vol.63, no.2, 2014, pp. 154-61. DOI: 10.1016/j.outlook.2014.07.005. [URL]
- [WARSch13] B.W. Ward, J.S. Schiller, *Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey, 2010*, in «Preventing chronic disease», vol.25, no.10, ed.65, 2013, DOI: 10.5888/pcd10.120203. [URL]
- [HANMER16] J. Hanmer et al., *Health Condition Impacts in a Nationally Representative Cross-Sectional Survey Vary Substantially by Preference-Based Health Index*, in «Med Decis Making», vol.36, 2016, pp. 264-274. DOI:10.1177/0272989X15599546. [URL]
- [LEADLE12] R. M. Leadleya et al., *Chronic Diseases in the European Union: The Prevalence and Health Cost Implications of Chronic Pain*, in «Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy», vol.26, no.4, 2012, pp. 310-325. DOI:10.3109/15360288.2012.736933 [URL]
- [GASRIC12] D. J. Gaskin, P. Richard, *The Economic Costs of Pain in the United States*, in «The Journal of Pain», vol.13, no.8, 2012, pp. 715-724. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.03.009. [URL]

- [TAYLOR09] D. M. Taylor et al., *Exploring the Feasibility of Videoconference Delivery of a Self-Management Program to Rural Participants with Stroke*, in «Telemedicine and e-Health», vol.15, no.7, 2009, pp. 646-654. DOI:10.1089/tmj.2008.0165. [URL]
- [LORIG06] K. Lorig et al., *Internet-Based Chronic Disease Self-Management: A Randomized Trial*, in «Medical Care», vol.44, no.11, pp. 964-971, 2006. DOI: 10.1097/01.mlr.0000233678.80203.c1. [URL]
- [CDCP13] Centers for Disease Control and Prevention, *Chronic Diseases: The Leading Causes of Death and Disability in the United States*, in «Chronic diseases and health promotion». [URL]
- [MITCH11] N.S. Mitchell et al., *Obesity: Overview of an epidemic*, in «Psychiatric Clinics of North America», vol.34, 2011, pp. 717-732. DOI:10.1016/j.psc.2011.08.005 [URL]
- [BOWAGR02] T. Bodenheimer, E.H. Wagner, K. Grumbach, *Improving Primary Care for Patients With Chronic Illness*, in «JAMA», vol.288, no.14, 2002, pp. 1775-1779. DOI:10.1001/jama.288.14.1775. [URL]
- [BOLOHOG02] T. Bodenheimer, K. Lorig, H. Holman, K. Grumbach, *Patient Self-management of Chronic Disease in Primary Care*, in «JAMA», vol.288, no.19, 2002, pp. 2469-2475. DOI:10.1001/jama.288.19.2469. [URL]
- [LORETAL01] K.R. Lorig et al., *Chronic Disease Self-Management Program: 2-Year Health Status and Health Care Utilization Outcomes*, in «Medical Care», vol.39, no.11, 2001, pp. 1217-1223. URL: http://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/2001/11000/Chronic_Disease_Self_Management_Program__2_Year.8.aspx
- [SIMI10] L.M. Siminerio, *The Role of Technology and the Chronic Care Model*, in «J Diabetes Sci Technol», vol.4, no.2, 2010, pp. 470-475. DOI: 10.1177/193229681000400229. [URL]

- [RIETAL09] B. Riegel et al., *Promoting Self-Care in Persons With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*, J. Am. Heart Assoc. in «Circulation», vol.120, no.12, 2009, pp. 1141-1163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192628. [URL]
- [AZTP14] J.E. Aikens, K. Zivin, R. Trivedi, J.D. Piette, *Diabetes self-management support using mHealth and enhanced informal caregiving*, in «Journal of Diabetes and Its Complications», vol.28, 2014, pp. 171-176. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.008. [URL]
- [GEOSTA15] M. Georgsson, N. Stagers, *An Evaluation of Patients' Experienced Usability of a Diabetes mHealth System Using a Multi-method Approach*, in «Journal of Biomedical Informatics», vol.59, 2015, pp. 115-129. DOI: 10.1016/j.jbi.2015.11.008. [URL]
- [SHIETAL15] G. Shivani et al., *The Systematic Design of a Behavioural Mobile Health Application for the Self-Management of Type 2 Diabetes*, in «Canadian Journal of Diabetes», vol.40, no.1, 2016, pp. 95-104. DOI: 10.1016/j.cjcd.2015.06.007 [URL]
- [KAST10] M. Kastner, *The development and usability evaluation of a clinical decision support tool for osteoporosis disease management*. in «Implementation Science», vol.5, no.1, 2010, p. 96. DOI: 10.1186/1748-5908-5-96. [URL]
- [CDMETAL08] P. Craig, P. Dieppe, S. Macintyre et al., *Developing and evaluating complex interventions: The new Medical Research Council guidance*, in «BMJ», vol.337, 2008. DOI: 10.1136/bmj.a1655. [URL]
- [PACHKI16] H.S. Park, H. Cho, and H. S. Kim, *Development of a Multi-Agent m-Health Application Based on Various Protocols for Chronic Disease Self-Management*, in «Journal of medical systems», vol.40, no.1, 2016, pp. 1-14. DOI: 10.1007/s10916-015-0401-5. [URL]

- [KICHLE11] H.S. Kim, H. Cho, I.K. and Lee, I.K., *Development of an electronic claim system based on an integrated electronic health record platform to guarantee interoperability*, in «Healthcare Informatics Research», vol.17, no.2, 2011, pp. 101-110. DOI: 10.4258/hir.2011.17.2.101. [URL]
- [HIDALGO13] J.I. Hidalgo et al., *glUCModel: A monitoring and modeling system for chronic diseases applied to diabetes*, in «Journal of Biomedical Informatics», vol.48, 2013, pp. 183-192. DOI:10.1016/j.jbi.2013.12.015. [URL]
- [ONERYA01] M. O'Neill, C. Ryan, *Grammatical evolution*, in «Evolutionary Computation, IEEE Transactions on», vol.5, no.4, 2001, pp. 349-358. DOI: 10.1109/4235.942529. [URL]
- [ONERYA03] M. O'Neill, C. Ryan, *Grammatical evolution: evolutionary automatic programming in an arbitrary language*, in «Genetic Programming Series», vol.4, 2003. DOI: 10.1007/978-1-4615-0447-4; [URL]
- [MOYOSH12] A.S.M. Mosa, I. Yoo, and L. Sheets, *A Systematic Review of Healthcare Applications for Smartphones*, in «BMC Med Inform Decis Mak», vol.12, no.67, 2012. DOI: 10.1186/1472-6947-12-67. [URL]
- [BWTJ11] M.N. Boulos, S. Wheeler, C. Tavares, R. Jones, *How smartphones are changing the face of mobile and participatory healthcare: an overview, with example from eCAALYX*, in «Biomed Eng Online», vol.10, no.10, 2011, p. 24. DOI: 10.1186/1475-925X-10-24. [URL]
- [VNTL14] C.L. Ventola, *Mobile Devices and Apps for Health Care Professionals: Uses and Benefits*, in «Pharmacy and Therapeutics», vol.39, no.5, 2014, pp. 356-364. DOI:10.4103/2153-3539.170648. [URL]
- [HOTO10] H. Holma, A. Toskala, *WCDMA for umts: hspa evolution and lte*, John Wiley & Sons, 2010. DOI: 10.1002/9780470669501.ch1 [URL]

- [BEGR04] S. Bertolacci, F. Grossi, *ECDL Syllabus 4.0. Guida facile*, Apogeo Editore, 2004, ISBN 88-503-2092-2. URL: https://books.google.it/books/about/ECDL_Syllabus_4_0_Guida_facile.html?id=ggkkIEOgGzoC&redir_esc=y
- [WACT482] *2005 WISCONSIN ACT 482* (Legislazione dello stato del Wisconsin con il testo dell'ordinanza che vieta l'impianto di soluzioni di identificazione sottocutanea senza espresso consenso dell'interessato) URL: <http://docs.legis.wisconsin.gov/2005/related/acts/482>
- [PETAL12] M. Pérez et al., *Application of RFID technology in patient tracking and medication traceability in emergency care*, in «Journal of Medical Systems», vol.36, no.6, 2012, pp. 3983-3993. DOI: 10.1007/s10916-012-9871-x. [URL]
- [YDWY09] T. Morrison, J. Silver, B. Otis, *A single-chip encrypted wireless 12-lead ECG smart shirt for continuous health monitoring*, in «VLSI Circuits Digest of Technical Papers, 2014 Symposium on», 2014, pp. 1-2. DOI: 10.1109/VLSIC.2014.6858433. [URL]
- [THRNDR14] K. Tehrani, M. Andrew. *Wearable Technology and Wearable Devices: Everything You Need to Know*, in «Wearable Devices Magazine», WearableDevices.com, Marzo 2014. URL: <http://www.wearabledevices.com/what-is-a-wearable-device>
- [BARR] E. Barraud, *A chip placed under the skin for more precise medicine*, ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE, URL: <http://actu.epfl.ch/news/a-chip-placed-under-the-skin-for-more-precise-medi>
- [RAFF15] L. Raffaelli, *Home Care, e-Health... Quali soluzioni tecnologiche?*, in «Tavola rotonda: Best Practices nella Macroregione Adriatico Ionica nel settore della Salute, Cura e ICT», 21 Gennaio 2015, Università Politecnica delle Marche. URL: http://www.tlc.dii.univpm.it/blog/wp-content/uploads/2015/04/AdriHealthMob_LauraR.pdf

- [EVARTS15] H. Evarts, *Smartphone, Finger Prick, 15 Minutes, Diagnosis-Done!*, in «Columbia Engineering», 4 Febbraio 2015. URL: <http://engineering.columbia.edu/smartphone-finger-prick-15-minutes-diagnosis%E2%80%94done-0>
- [DGG15] A. De Mauro, M. Greco, M. Grimaldi, *What is big data? A consensual definition and a review of key research topics*, in «AIP Conference Proceedings», vol.1644, no.1, 2015, pp. 97-104. DOI: 10.1063/1.4907823. [URL]
- [OCON13] F. O'Connor, *Health-IT early adopters well poised for big-data advances in clinical medicine*, in «IDG News Service», 2 Aprile 2013. URL: http://www.computerworld.com/s/article/9238063/Health_IT_early_adopters_well_poised_for_big_data_advances_in_clinical_medicine
- [HAETAL14] M.M. Hansen et al., *Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives* in «IMIA Yearbook», 2014, vol.9, no.1, pp. 21-26. DOI: 10.15265/IY-2014-0004. [URL]
- [BHHA13] M.A. Barret, O. Humblet, R.A. Hiatt, N.E. Adler, *Big data and disease prevention: From quantified self to quantified communities*, in «Big Data», vol.1, no.3, 2013, pp. 168-175. DOI: 10.1089/big.2013.0027. [URL]
- [BRWI10] C.A. Brownstein, P. Wicks, *The potential research impact of patient reported outcomes on osteogenesis imperfecta*, in «Clinical Orthopaedics and Related Research», vol.468, no.10, 2010, pp. 2581-2585. DOI: 10.1007/s11999-010-1373-x. [URL]
- [FRMA08] J.H. Frost, M.P. Massagli, *Social Uses of Personal Health Information Within PatientsLikeMe, an Online Patient Community: What Can Happen When Patients Have Access to One Another's Data*, in «Journal of Medical Internet Research», vol.10, no.3, 2008. DOI: 10.1186/1472-6947-12-67. [URL]

- [BSHP06] C.M. Bishop, *Pattern recognition and machine learning*, «Information Science and Statistics», Springer, 2006. URL: <http://www.springer.com/br/book/9780387310732#reviews>
- [STRB09] E. Steyerberg, *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*, «Statistics for Biology and Health», Springer, 2009. DOI: 10.1007/978-0-387-77244-8. [URL]
- [AXVO03] R. Axelrod, D. Vogel, *Predictive modeling in health plans*, in «Disease Management & Health Outcomes», vol.11, no.12, 2003, pp. 779-787. DOI: 10.2165/00115677-200311120-00003. [URL]
- [KUJO13] M. Kuhn, K. Johnson, *Applied predictive modeling*, «Life Sciences, Medicine & Health», Springer, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-6849-3. [URL]
- [ADYM14] H. Asadi, R. Dowling, B. Yan, P. Mitchell, *Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy*, in «PLoS One», vol.9, no.2, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0088225. [URL]
- [BSD15] O. Boursalie, R. Samavi, T.E. Doyle, *M4CVD: Mobile Machine Learning Model for Monitoring Cardiovascular Disease*, in «Procedia Computer Science», vol.63, 2015, pp. 384-391. DOI: 10.1016/j.procs.2015.08.357. [URL]
- [VLCK14] F. Velickovski et al., *Clinical Decision Support Systems (CDSS) for preventive management of COPD patients*, in «Journal of Translational Medicine», vol.12, no.9, 2014. DOI: 10.1186/1479-5876-12-S2-S9. [URL]
- [GMZCB14] D. Gomez-Cabrero et al., *Systems Medicine: from molecular features and models to the clinic in COPD*, in «Journal of Translational Medicine», vol.12, no.4, 2014. DOI: 10.1186/1479-5876-12-S2-S4. [URL]

- [BNKS99] J. Banks, *Introduction to simulation*, in «Proceedings of the 1999 Winter Simulation Conference», vol.1, 1999, pp. 7-13. DOI: 10.1145/324138.324142. [URL]
- [PRS01] D. Parisi, *Simulazioni - La realtà rifatta al computer*, «Il Mulino», 2001. DOI: 10.978.8815/229076. [URL]
- [STRM01] J. Sterman, *Business dynamics: systems thinking and modeling for a complex world*, «McGraw-Hill/Irwin», vol.19, 2000. DOI: 10.1036/007238915X. [URL]
- [BCK08] A. Beck, *Simulation: the practice of model development and use*, in «Journal of Simulation», vol.2, no.67, 2008. DOI: 10.1057/palgrave.jos.4250031. [URL]
- [HLBN12] D. Helbing, *Social Self-Organization: Agent-Based Simulations and Experiments to Study Emergent Social Behavior*, «Understanding Complex Systems», Springer, 2012, pp. 25-70. DOI: 10.1007/978-3-642-24004-1. [URL]
- [BNB02] E. Bonabeau, *Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems*, in «Proceedings of the National Academy of Sciences 99», vol.99, no.3, 2002, pp. 7280-7287. DOI: 10.1073/pnas.082080899. [URL]
- [SBF12] J.V. Selby, A.C. Beal, L. Frank, *The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) national priorities for research and initial research agenda*, in «JAMA», vol.307, no.15, 2012, pp. 1583-1584. DOI: 10.1001/jama.2012.500. [URL]
- [HRTMG14] M. Huertas-Migueláñez et al., *Simulation environment and graphical visualization environment: a COPD use-case*, in «Journal of Translational Medicine», vol.12, no.2, 2014. DOI: 10.1186/1479-5876-12-S2-S7. [URL]

- [MRSH15] D.A. Marshall et al., *Applying Dynamic Simulation Modeling Methods in Health Care Delivery Research - The SIMULATE Checklist: Report of the ISPOR Simulation Modeling Emerging Good Practices Task Force*, in «Value in Health», vol.18, no.1, 2015, pp. 5-16. DOI: 10.1016/j.jval.2014.12.001. [URL]
- [CHRFMN10] M. Charfeddine, B. Montreuil, *Integrated agent-oriented modeling and simulation of population and healthcare delivery network: Application to COPD chronic disease in a Canadian region*, in «Simulation Conference (WSC), Proceedings of the 2010 Winter», 5-8 Dicembre 2010, pp. 2327-2339. DOI: 10.1109/WSC.2010.5678930. [URL]
- [BRMR13] S. Bromuri et al., *COMMODITY12: A smart e-health environment for diabetes management*, in «Journal of Ambient Intelligence and Smart Environments», vol.5, no.5, 2013, pp. 479-502. DOI: 10.3233/AIS-130220. [URL]
- [ANGST13] T.D. Aungst, *Medical applications for pharmacists using mobile devices*, in «Pharmacology & Pharmacy», vol.47, no.7-8, 2013, pp. 1088-1095. DOI: 10.1345/aph.1S035. [URL]
- [MNOM1516] S. Montagna, A. Omicini, *Simulation & Multi-Agent Systems An Introduction Autonomous Systems*, «Corso di Sistemi Autonomi», Anno Accademico 2015-2016.
- [DTT15] G.Dotta, *Apple Research Kit: la ricerca è un'app*, in «WEBNEWS», 9 marzo 2015. URL: <http://www.webnews.it/2015/03/09/apple-research-kit>
- [PRETAL10] R. Paranjape et al., *Agent-Based Simulation of Healthcare for Type II Diabetes*, in «Advances in System Simulation, 2010 Second International Conference on», Agosto 2010, pp. 22-27. DOI: 10.1109/SIMUL.2010.13. [URL]

- [WU05] H. Wu, *A Case Study of Type-2 Diabetes Self-Management*, in «BioMedical Engineering Online», vol.4, no.4, 2005. DOI: 10.1186/1475-925X-4-4. [URL]
- [BRBC99] F. Bernoville, P. Beck-Peccoz, *Diabetes Mellitus*, «Jain Publishers, 1999, p. 7, ISBN 978-81-7021-613-1.
- [AH02] AM. Ahmed, *History of diabetes mellitus*, in «Saudi Med J.», vol.23, no.4, 2002, pp. 373-378. [URL]
- [KSK94] K. Kosaka, *History of medicine and changes in concept of diabetes mellitus in Japan*, in «Diabetes Res Clin Pract.», vol.24, 1994, pp. s1-s5. DOI: 10.1016/0168-8227(94)90220-8. [URL]
- [RST91] G. Restori, *Il diabete mellito. Fisiopatologia, clinica e terapia*, «Piccin», 1991, ISBN 978-88-299-0915-5.
- [SNT] F. Santilli, *il Diabete Mellito*, Medicina Interna, Università G. D'Annunzio
- [KFACR05] V. Kumar, N. Fausto, A.K. Abbas, R.S. Cotran, S.T. Robbins, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th, «Saunders», 2005, pp. 1194-1195, ISBN 0-7216-0187-1.
- [ERCSG00] EURODIAB ACE Study Group, *Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe*, in «Lancet», vol.355, no.9207, 2000, pp. 873-876. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07125-1. [URL]
- [PRC07] R.A. Price, *Glycemic Density: Continuing the Glucose Revolution*, «Infinity Publishing», 2007, p. 38, ISBN 0741442469.
- [JMSN07] J.L. Jameson J. Larry, *Harrison: Endocrinologia clinica*, «McGraw-Hill», 2007, p. 315, ISBN 978-88-386-3921-0.
- [MTMC07] D. Meeto, P. McGovern, R. Safadi, *An epidemiological overview of diabetes across the world*, in «British journal of nursing», vol.16, no.16, 2007, pp. 1002-7. DOI: 10.12968/bjon.2007.16.16.27079. [URL]

- [FNBT08] M.N. Feinglos, M.A. Bethel, *Type 2 diabetes mellitus: an evidence-based approach to practical management*, «Humana Press», 2008, p. 462, ISBN 978-1-58829-794-5.
- [DPPRG02] The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group (Diabetes Prevention Program Coordinating Center, Biostatistics Center, George Washington University, Rockville, Maryland) *The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention*, in «Diabetes Care», vol.25, no.12, 2002, pp. 2165-2171. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2165. [URL]
- [LNETAL03] J. Lindström et al., *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity*, in «Diabetes Care», vol.26, no.12, 2003, pp. 3230-3236. DOI: 10.2337/diacare.26.12.3230. [URL]
- [SNMSN15] L. Sean, *Multiagent simulation and the MASON library*, George Mason University, 2015. URL: <https://cs.gmu.edu/~eclab/projects/mason/manual.pdf>
- [VZZR09] S. Bandini, S. Manzoni, G. Vizzari, *Agent Based Modeling and Simulation: An Informatics Perspective*, in «Journal of Artificial Societies and Social Simulation», vol.12, no.4, 2009. URL: <http://jasss.soc.surrey.ac.uk/12/4/4.html>
- [SLM00] J.L. Selam, *External and implantable insulin pumps: current place in the treatment of diabetes*, «Transplantation and Changing Management of Organ Failure», Springer Netherlands, 2000, pp. 131-138. DOI: 10.1007/978-94-011-4118-5_12. [URL]
- [PCTL09] J. Picot et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation*, in «Health technology assessment (Winchester, England)», vol. 13, no. 41, 2009, pp. 1-190, 215-357. DOI:10.3310/hta13410. [URL]

- [FRGL09] K.J. Frachetti, A.B. Goldfine, *Bariatric surgery for diabetes management*, in «Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity», vol. 16, no. 2, 2009, pp. 119-124. DOI:10.1097/MED.0b013e32832912e7. [URL]
- [SDSR09] A.P. Schulman, F. del Genio, N. Sinha, F. Rubino, “*Metabolic*” *surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus*, in «Endocrine practice», vol. 15, no. 6, 2009, pp. 624-631. DOI:10.4158/EP09170.RAR. [URL]
- [PRDT] R. Preidt, *Artificial pancreas to get long-term real-life trial*, «HealthDay», Online Article, 2016. URL: <http://healthbeat.spectrumhealth.org/artificial-pancreas-to-get-long-term-real-life-trial>

SITOGRAFIA

- [EPO] <http://www.epocrates.com> - sito ufficiale *Epocrates* (8/03/2016)
- [MDSCP] <http://www.medscape.com> - sito ufficiale *Medscape* (8/03/2016)
- [UTD] <http://www.uptodate.com> - sito ufficiale *UpToDate* (8/03/2016)
- [MDCTN] <https://meducation.net> - sito ufficiale *Meducation* (8/03/2016)
- [IMESS] <https://ime.acponline.org> - sito ufficiale *IM Essentials* (8/03/2016)
- [DBMD] <http://docbookmd.com> - sito ufficiale *DocBookMD* (8/03/2016)
- [HVAULT] <https://www.healthvault.com/gb/en> - sito ufficiale *Microsoft HealthVault* (8/03/2016)
- [DOSSIA] <http://www.dossia.org> - sito ufficiale *Dossia* (8/03/2016)
- [WMC] <https://www.wmc-card.com> - sito ufficiale *World Medical Card* (8/03/2016)
- [HKIT] <https://developer.apple.com/healthkit> - sito ufficiale *Apple HealthKit* (8/03/2016)
- [HAPP] <http://www.apple.com/it/ios/health> - sito ufficiale app *iOS Salute* (8/03/2016)
- [ISA] <http://symptomchecker.isabelhealthcare.com> - sito ufficiale *Isabel Symptom Checker* (8/03/2016)
- [PBMD] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> - motore di ricerca *PubMed* (8/03/2016)
- [WSA] <http://www.w3.org/2002/ws> - *Web Services Activity* (8/03/2016)
- [CNTN] <http://www.continuaalliance.org/> - sito ufficiale *Continua* (8/03/2016)

- [GCMDL] <http://glucmodel.dacya.ucm.es/testing> - piattaforma web *glUC-Model* (8/03/2016)
- [RFID] https://it.wikipedia.org/wiki/Radio-frequency_identification - pagina Wikipedia *RFID* (8/03/2016)
- [PRTRS] <http://www.arielab.com/progetto-trasparente> - sito *Progetto TRASPARENTE* (8/03/2016)
- [MCRSFTKNCT] https://it.wikipedia.org/wiki/Microsoft_Kinect - pagina Wikipedia *Microsoft Kinect* (8/03/2016)
- [VSMBL] <http://www.visimobile.com> - sito ufficiale *Visi Mobile* (8/03/2016)
- [STRWRLSS] <http://www.soterawireless.com> - sito ufficiale *Sotera WIRELESS* (8/03/2016)
- [STRACMECG] <http://store.alivecor.com> - store *AliveCor Mobile ECG* (8/03/2016)
- [ACMECG] <http://www.alivecor.com/home> - sito ufficiale *AliveCor Mobile ECG* (8/03/2016)
- [GLCDCK] <http://www.vitadock.com/glucoDock/benefits.html> - sito ufficiale *GlucoDock* (8/03/2016)
- [MDSN] <http://www.medisana.com> - sito ufficiale *Medisana* (9/03/2016)
- [THRMDCK] <http://www.vitadock.com/it/thermodock/thermodock-vantaggi.html> - sito ufficiale *ThermoDock* (8/03/2016)
- [CLUNENG] <http://engineering.columbia.edu> - sito ufficiale *Columbia University Engineering* (8/03/2016)
- [ELISA] <https://it.wikipedia.org/wiki/ELISA> - pagina Wikipedia *ELISA* (8/03/2016)

- [CLLSCP] <https://www.cellscope.com> - sito ufficiale *cellScope* (8/03/2016)
- [BPCO] https://it.wikipedia.org/wiki/Broncopneumopatia_cronica_ostruttiva - pagina Wikipedia *BPCO* (8/03/2016)
- [SDEP] <http://web.mit.edu/sysdyn/sd-intro> - sito *MIT System Dynamics in Education Project* (8/03/2016)
- [SNRGCPD] <http://www.synergy-copd.eu> - sito ufficiale progetto *Synergy-COPD* (8/03/2016)
- [CMMDT12] <http://www.commodity12.eu> - sito ufficiale progetto *Commodity 12* (8/03/2016)
- [WWBPM] <https://www.withings.com/uk/en/products/blood-pressure-monitor> - sito ufficiale *Withings Wireless Blood Pressure Monitor* (8/03/2016)
- [WTHNGS] <https://www.withings.com/uk/en> - sito ufficiale *Withings* (8/03/2016)
- [RSRCHKT] <http://www.apple.com/it/researchkit> - sito ufficiale *Apple Researchkit* (8/03/2016)
- [MLTTCRNC] https://it.wikipedia.org/wiki/Malattia_cronica - pagina Wikipedia *Malattia cronica* (8/03/2016)
- [PLM] <https://www.patientslikeme.com> - sito *PatientsLikeMe* (8/03/2016)
- [QCNBLG] [URL] - immagine smartphone tratta da *QuiCon Blog* (8/03/2016)
- [PRTGRT] <http://www.protegrity.com/solutions> - immagine laptop tratta dal sito *Protegrity* (8/03/2016)
- [DTCR] <http://www.datacare.com/products/small-business-solutions> - immagine tablet tratta dal sito *Datacare* (8/03/2016)

- [FLLFRMBCKT] <http://www.fullformbucket.com/full-form-of-pda> - immagine PDA tratta dal sito *Full Form Bucket* (8/03/2016)
- [CARGLI] https://it.wikipedia.org/wiki/Carico_glicemico - pagina Wikipedia *Carico glicemico* (8/03/2016)
- [INDGLI] https://it.wikipedia.org/wiki/Indice_glicemico - pagina Wikipedia *Indice glicemico* (8/03/2016)
- [DFDM] <http://lnx.endocrinologiaoggi.it/2011/06/diabete-mellito-definizione> - *Diabete Mellito - Definizione* (8/03/2016)
- [PLR] <https://it.wikipedia.org/wiki/Poliuria> - pagina Wikipedia *Poliuria* (8/03/2016)
- [PLDPS] <https://it.wikipedia.org/wiki/Polidipsia> - pagina Wikipedia *Polidipsia* (8/03/2016)
- [IPRFG] <https://it.wikipedia.org/wiki/Iperfagia> - pagina Wikipedia *Iperfagia* (8/03/2016)
- [NFRDBT] https://it.wikipedia.org/wiki/Nefropatia_diabetica - pagina Wikipedia *Nefropatia diabetica* (8/03/2016)
- [SCCND] <http://www.tantasalute.it/articolo/neuropatia-diabetica-periferica-sintomi-cause-e-cure/18087> - *Neuropatia diabetica periferica: sintomi, cause e cure* (8/03/2016)
- [RTNDBT] https://it.wikipedia.org/wiki/Retinopatia_diabetica - pagina Wikipedia *Retinopatia diabetica* (8/03/2016)
- [PDDBT] <http://www.my-personaltrainer.it/benessere/piede-diabetico.html> - *Piede Diabetico* (8/03/2016)
- [DMT2] https://it.wikipedia.org/wiki/Diabete_mellito_di_tipo_2 - pagina Wikipedia *Diabete mellito di tipo 2* (8/03/2016)

- [PRSNM] <http://www.diabete.net/la-prevenzione-e-i-sintomi-del-diabete-mellito/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/31011> - *La prevenzione e i sintomi del diabete mellito* (8/03/2016)
- [DMTP1CRTR] <http://www.diabete.net/diabete-di-tipo-1-cura-e-terapia/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-1/31178> - *Diabete di tipo 1: cura e terapia* (8/03/2016)
- [DMTP2CRTR] <http://www.diabete.net/diabete-di-tipo-2-cura-e-terapia/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-2/31207> - *Diabete di tipo 2: cura e terapia* (8/03/2016)
- [MASON] <https://cs.gmu.edu/~eclab/projects/mason> - sito ufficiale *MASON* (8/03/2016)
- [ECLAB] <http://cs.gmu.edu/~eclab> - sito ufficiale *EClab* (8/03/2016)
- [CSCGMU] <http://socialcomplexity.gmu.edu> - sito ufficiale *Center for Social Complexity* della George Mason University (8/03/2016)
- [MRSTWS] https://en.wikipedia.org/wiki/Mersenne_Twister - pagina Wikipedia *Mersenne Twister* (8/03/2016)
- [SNG] <https://it.wikipedia.org/wiki/Sangue> - pagina Wikipedia *Sangue* (8/03/2016)
- [GLCS] <https://it.wikipedia.org/wiki/Glucosio> - pagina Wikipedia *Glucosio* (8/03/2016)

NOTA: tutte le citazioni da testi in lingua straniera sono state effettuate traducendo o riassumendo nel modo semanticamente più fedele possibile. Per ogni url viene indicata la data di ultima consultazione.

Ringraziamenti

Si ringraziano il *Prof. Andrea Omicini* e la *Dott.ssa Sara Montagna* per la grande disponibilità e il continuo supporto durante la realizzazione di questa tesi.